

NEUROLOGISCHE ASPEKTE DER
QUECKSILBERVERGIFTUNG
EINE LITERARISCHE ÜBERSICHT

Peter Gundlach

München 1979

Aus der Neurologischen Klinik der Universität München
im Klinikum Großhadern
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. A. Schrader

NEUROLOGISCHE ASPEKTE DER QUECKSILBERVERGIFTUNG
EINE LITERARISCHE ÜBERSICHT

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter Gundlach
aus
München
1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. F. Láhoda
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. A. Schrader
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung:



Für die Überlassung des Themas und die allzeit bereitwillige Unterstützung bei Planung und Abfassung der Arbeit schulde ich Herrn Professor Dr. med. F. Láhoda besonderen Dank.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551927_0070

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
2. Quecksilber und seine Verbindungen in der menschlichen Umwelt	2
2.1. Intoxikationsquellen	2
2.1.1. Gewerbliche Vergiftungsquellen	2
2.1.2. Landwirtschaft	3
2.1.3. Fischerei	4
2.2. Schwellenwerte des Quecksilbers für Luft und Nahrung	5
3. Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung des Quecksilbers und seiner Derivate	7
3.1. Aufnahme	8
3.1.1 Gastrointestinaltrakt	8
3.1.2. Respirationstrakt	9
3.1.3. Parenterales Eindringen	11
3.1.4. Haut	12
3.1.5. Harnwege und Genitaltrakt	13
3.2. Verteilung	13
3.2.1. Quecksilber-Blut-Interaktion	14
3.2.2. Metabolismus	14
3.2.3. Organverteilung des Quecksilbers	15
3.2.4. Störungen der Blut-Hirn-Schranke	15
3.3. Ausscheidung	16
4. Toxischer Wirkungsmechanismus	17
4.1. Chemische Interaktionen zwischen Hg-Molekülen und biochemischen Sub- stanzen	17

	Seite
4.2. Einfluß von Hg-Interaktionen mit biochemischen Substanzen auf das Enzymsystem	18
4.2.1. Interaktionen mit Enzymkomponenten	18
4.2.2. Beispiele für die Auswirkung der Hg- Interaktion mit dem Enzymsystem	19
4.3. Einfluß von Hg-Interaktionen an Struk- turen im Zellinneren und ihre Auswirkungen	19
4.3.1. Bindung an die Zellmembran	19
4.3.1.1. Veränderungen in der Ionenverteilung	20
4.3.1.2. Flüssigkeitsverschiebungen	20
4.3.1.3. Störung wichtiger Transportsysteme	21
5. Neurologische und neuropsychische Störungen bei Quecksilberintoxikation	22
5.1. Allgemeine nervöse Symptomatik (klassische Symptomatik)	22
5.1.1. Erethismus mercurialis	22
5.1.2. Tremor mercurialis	23
5.1.3. Stadium terminale	24
5.2. Spezielle neurologische und neuro- psychische Veränderungen bei Queck- silberintoxikation	24
5.2.1. Schädigung des Nervensystems	24
5.2.1.1. Peripheres NS	25
5.2.1.1.1. Syndrom der Quecksilberpoly- neuritis- Polyneuropathie	25
5.2.1.1.1.1. Begriffsbestimmung der peripheren Hg-Erkrankung	25
5.2.1.1.1.2. Zur Pathogenese der Hg-Poly- neuropathie	25
5.2.1.1.1.3. Die Quecksilberpolyneuropathie	27

	Seite
5.2.1.1.1.4. Befall der Hirnnerven	30
5.2.1.1.2. Neuropathologische Befunde am peripheren Nerven	30
5.2.1.1.2.1. Allgemeines zur Pathologie der Polyneuropathie	31
5.2.1.1.2.2. Beispiele humanpathologischer Befunde	31
5.2.1.1.2.3. Tierexperimentelle Befunde	32
5.2.1.1.2.4. Resümee	33
5.2.1.1.3. Regeneration des peripheren Nerven	34
5.2.1.2. Zentrales NS	36
5.2.1.2.1. Schädigung des motorischen Anteils	36
5.2.1.2.1.1. Das Pyramidenbahnsyndrom bei Quecksilberintoxikation	36
5.2.1.2.1.2. Das extrapyramidale Syndrom bei Quecksilberintoxikation	42
5.2.1.2.1.3. Das cerebellare Syndrom bei Quecksilberintoxikation	44
5.2.1.2.2. Schädigung des sensorischen Anteils	49
5.2.1.2.3. Störungen der vegetativen Sphäre	53
5.2.2. Neuropsychiatrische Aspekte der Hg-Vergiftung	55
5.2.2.1. Subjektive Beschwerden	55
5.2.2.2. Störungen im Bereich der höheren Nerventätigkeit (HNT)	55
5.2.2.2.1. Denkstörungen	55
5.2.2.2.2. Aufmerksamkeits- und Gedächtnisschwäche	56
5.2.2.2.3. Affektstörungen	56
5.2.2.2.4. Antriebsstörungen	57
5.2.2.2.5. Persönlichkeitsänderungen	57
5.2.2.3. EEG-Veränderungen	57
5.2.2.4. Pathologische Befunde	58

	Seite
6. Diskussion	61
7. Zusammenfassung	69
8. Literaturverzeichnis	70

1. Einleitung

Sowohl früher als auch heute haben die Quecksilbervergiftungen das größte Interesse der Toxikologen erweckt. Heute wendet sich der Toxikologe hauptsächlich der Symptomatologie des Zentralnervensystems zu, die im Vordergrund des klinischen Bildes bei subakuter und chronischer Vergiftung steht. Trotz einer großen Menge von Arbeiten über die typischen Manifestationen des Quecksilbererethismus, des zentralen Tremors und des Gesamtbildes der sogenannten Quecksilberencephalopathie verliert dieses Problem nichts an seiner Aktualität und zwar weder, was die hygienische Prophylaxe noch was die klinische Praxis betrifft.

2. Quecksilber und seine Verbindungen in der menschlichen Umwelt

Die Fortentwicklung des industriellen und landwirtschaftlichen Gebrauches des Quecksilbers und seiner Derivate hat zu einer Vielzahl von Situationen geführt, in denen das Quecksilber seinen Eingang in die menschliche Umwelt in einem solchen Ausmaße findet, daß es eine Gefahr für die Gesundheit darstellt.

2.1. Intoxikationsquellen

2.1.1. Gewerbliche Vergiftungsquellen

Intoxikationen in Hg-Gruben und -Hütten sind wegen der strengen Hygiene und Kontrolle der Arbeiter heute selten geworden(54). Noch vor Jahrzehnten waren gewerbliche Quecksilbervergiftungen an den geologischen Fund- und Aufbereitungsstätten des Metalls wegen schlechter Arbeitsplatzverhältnisse und mangelnder arbeitsmedizinischer Versorgung keine Seltenheit.

Heute kommen eventuelle Vergiftungen in gewerblichen Betrieben vor, in denen Hg verarbeitet wird oder es und seine Verbindungen zu industriellen Zwecken benützt werden. Die wichtigsten industriellen Gefahrenquellen sind im folgenden aufgeführt:

Extraktion und Behandlung von Hg-Mineralien

Herstellung von Hg-Verbindungen und Amalgamen

Herstellung von Glühlampen, Fluoreszenzröhren, Radio- und Fernsehrohren

Herstellung, Erhaltung und Reparation von Thermometern, Barometern und Blutdruckapparaten und von anderen Meß- und Laboratoriumsinstrumenten

Herstellung und Gebrauch von Hg-Pumpen und Hochvakuumspumpen

Gebrauch von Hg und seinen Verbindungen als Katalysatoren
Elektrolysen mit Hg- Kathoden

Herstellung und Gebrauch von Farben und Leim, die Hg-Verbindungen enthalten

Vergolden, Versilbern, Verbronzen mit Hilfe von Hg oder Hg-Salzen

Präparation von Rohmaterial für die Hutindustrie

Behandlung von Pelzen und Tierhäuten

Zubereitung von pharmazeutischen und phytopharmazeutischen Produkten auf der Basis von Hg oder seinen Verbindungen

Arbeiten in photographischen Laboratorien

Behandlung, Desinfektion und Beizung von Saat, Behandlung und Desinfektion von Böden, Konservierung von Holz

Herstellung und Reparatur von elektrischen Hg-Akkumulatoren
(zitirt nach CoEC, 12)

2.1.2. Landwirtschaft

Die Alkyl-Derivate des Quecksilbers finden eine weite Verwendung in der Landwirtschaft als Fungicide, Insekticide und Saatbeizmittel, oft mit unerwarteten Nebeneffekten.

Die ernsthaftesten Konsequenzen treten dann ein, wenn Menschen direkt gebeiztes Saatgut verkonsumieren. Jalili et al. beschreiben Vergiftungsfälle im Irak und Iran in den 60er Jahren, bei denen über 300 Menschen nach Genuß gebeizten Saatgutes an einer Alkyl-Hg-Vergiftung erkrankten (29). Ähnliche Fälle berichten Bidstrup in Rußland, Engleson und Herner in Schweden (zitirt nach 13).

Die als Saatbeizmittel und Pesticide benützten Hg-Derivate können auch in einer weniger direkten Art und Weise ihren Weg zurück zum Menschen finden. Beobachtungen von Johnels et al. Ende der 50er Jahre in Schweden zeigten hohe Quecksilberspiegel in Kadavern von Wildvögeln, die auf uner-

klärliche Weise verwendet waren. Systematische Untersuchungen enthüllten, daß saadfressende Vögel und ihre natürlichen Feinde, die Greifvögel, erschreckend hohe Gewebsspiegel an Hg zeigten, die manchmal bei weitem die für den Menschen tolerierten Nahrungswerte überstiegen (13). Im folgenden ein paar Zahlen der im Freiland tot aufgefundenen Vögel:

Fasan und Rebhühner	28-140 mg Hg/kg	Organsubstanz
Tauben	8- 45 "	"
Rabenvögel	29-110	"
Adler, Bussarde,	6-100	"
Habichte und Falken	(zitiert nach Moeschlin, 54).	

Auch sei an dieser Stelle auf die Gefahr der Verwendung gebeizten Saatgutes als Futtermittel für Zucht-tiere hingewiesen. So fand Westöö bei einer Analyse von schwedischen Hühnereiern Hg-Werte, die im Vergleich mit europäischen Ländern, die keine Hg-haltigen Saat-beizmitteln verwenden, Konzentrationen bis auf das Vierfache erreichten. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich bei Schweine-, Rind- und Geflügelfleisch (13).

1960 veröffentlichten die Food Agriculture Organization und die World Health Organization Hg-Werte verschiedener Nahrungsmittel:

Kartoffel	0,18 mg Hg/kg
Karotten	0,05 "
Apfel	0,05 "
(zitiert nach Dales, 13).	

2.1.3. Fischerei

In den letzten Jahren erst ist man auf den ständig steigenden Gehalt an Hg in den Flüssen, Seen und sogar bestimmter Meeresteile aufmerksam geworden. Große

Mengen stammten aus den Saatbeizmitteln und Pesticiden, die mit dem Regen ausgewaschen werden. Beträchtliche Hg-Abfälle rühren aus Industrieabwässern der Papier-, Holz- und Plastikindustrie, wo das Hg und seine Derivate als Katalysatoren benutzt werden. In die Gewässer eingebracht, laufen mit dem Hg zwei Basisreaktionen ab. Metallisches Quecksilber wird spontan in zweiwertiges Hg oxidiert. Zueiwertiges Hg hat eine hohe Affinität zu organischem Schlamm in einem solchen Maße, daß es für eine lange Zeit im Gewässerschlamm bleibt (13). Mikroorganismen sind in der Lage, zueiwertiges Hg unter aeroben und anaeroben Bedingungen in Methyl-Quecksilber umzuwandeln. Vermutlich nehmen die im Wasser lebenden Tiere das Hg größtenteils in Form von Methyl-Hg mit der Nahrung auf, jedoch kann eine Absorption aus dem umgebenden Wasser nicht ausgeschlossen werden. Einmal im Organismus, wird das Methyl-Hg nur sehr schwer ausgeschieden. Es kommt so zu einer aufsteigenden Konzentrationskette vom Plankton zu den Fischen.

Die Konzentration des Hg in den Fischen ist in starkem Maße von der Entfernung zum industriellen Beschmutzungsursprung abhängig. Schwedischer Fisch, auf See gefangen, zeigte Werte unter 0,1 mg/kg, während dagegen küstennah gefangener Fisch Konzentrationen von 0,4 - 1,0 mg/kg und nicht selten sogar mehr, bis zu 5 mg/kg hatte (13).

2.2. Schwellenwerte des Quecksilbers für Luft und Nahrung

Die maximale Arbeitsplatz-Konzentration (MAK) für

den Menschen (Hg-Dampf) wird in den verschiedenen Ländern unterschiedlich angegeben. So in den USA und BRD mit $0,1 \text{ mg/m}^3$, in England mit $0,075 \text{ mg/m}^3$ und in der UdSSR mit $0,01 \text{ mg/m}^3$. Der MAK-Wert stützt sich auf ausgedehnte Tierversuche, sowie auf die Erfahrungen am Arbeitsplatz, und gibt einen nur ungefähren Anhalt für die Arbeitsplatzkonzentrationen, die selbst bei täglich 8stündiger Einwirkung die Gesundheit nicht schädigen (62).

Die bei $0,1 \text{ mg/m}^3$ angesetzte MAK ist jedoch keine natürliche untere Grenze der Giftwirkung, auch kleinere Konzentrationen können unter Umständen eine Vergiftung bewirken. Ausschlaggebend dafür ist eine individuelle Empfindlichkeit, die wahrscheinlich von der Fähigkeit, das Hg zu entgiften und auszuschcheiden, abhängig ist (54). Diese MAK hat demnach nur die Bedeutung, die auftretenden Fälle von Quecksilbervergiftung auf unter 10% zu beschränken und eine gewisse Sicherheit gegen schwere Fälle zu bieten (62).

Die Bestimmung der maximalen akzeptablen täglichen Aufnahme durch die Nahrung (ADI= allowable daily intake) ist äußerst schwierig. Die WHO hat 1966 Grenzwerte von $0,02 - 0,05 \text{ mg/kg}$ für die Hg Konzentration in der Nahrung festgelegt, ohne jedoch die chemische Form des Hg's zu berücksichtigen.

3. Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung des Quecksilbers und seiner Derivate

Auf seinem Weg durch den Organismus hat das Quecksilber oder seine Verbindungen zahlreiche Barrieren zu überwinden. Bei diesen Schranken handelt es sich um eine Reihe von Körpermembranen, die das Hg bzw. seine Verbindungen diffundieren lassen. Für den passiven Transport durch die Membranen gelten allgemeine pharmakologische Grundregeln:

a) ein kleines Molekül diffundiert leichter als ein großes.

z.B.	Sublimat HgCl_2	--- Hg ⁺⁺ löslich, starkes Gift, da kleines Ion
		--- gute Resorption
	Oxide des Hg	--- kaum löslich, mäßiges Gift, da großes Molekül
		--- schlechte Resorption

b) Fettlösliche Substanzen diffundieren leichter als fettunlösliche.

c) Nicht-ionisierte Verbindungen diffundieren leichter als ionisierte.

z.B. relativ gute Aufnahme und hohe Giftigkeit organischer Hg-Verbindungen.

Die Wirkung des Quecksilbers im Organismus ist abhängig von a) der Applikationsweise

b) in welcher physikalischen (kompakt, fein verteilt) und chemischen Form (Metallform, Verbindung --- anorganisch, organisch) das Quecksilber zugeführt wird.

Auf die Unterschiede in der resorptiven und lokalen

Wirkung des Quecksilbers im Organismus möchte ich im folgenden eingehen.

3.1. Aufnahme

Mögliche Wege der Aufnahme:

- a) Gastrointestinaltrakt
- b) Respirationstrakt
- c) Parenterales Eindringen
- d) Haut
- e) Harnwege und Genitaltrakt

3.1.1. Gastrointestinaltrakt

Bei der Hg-Aufnahme durch den Gastrointestinaltrakt ist es bedeutend, ob das Quecksilber in metallischer Form oder als lösliches Salz vorliegt. Vergiftungen durch lösliche Verbindungen sind unbestritten. Klinisch wichtig ist vor allem die suizidale oder akzidentelle Einnahme von Sublimat oder Quecksilbercyanide.

Die Hupterscheinungen sind eine akute Gastroenteritis, Stomatitis, ulzeröse-hämorrhagische Kolitis und Anurie mit Urämie. Die Patienten verfallen nach Moeschlin(54) rasch in einen schweren Kollaps mit Abfallen des Blutdruckes und Steigerung der Pulsfrequenz. Die Klinik entspricht einer akuten Vergiftung.

Im Gegensatz dazu ist die Aufnahme metallischen Quecksilbers aus dem Magen-Darm-Trakt recht umstritten.

Fühner berichtet, daß früher metallisches Hg pfundweise zur Behandlung eines Ileus in den Magen eingeführt wurde, ohne daß dabei irgendwelche Vergiftungserscheinungen auftraten (17).

Krais dagegen konnte bei einer Patientin, bei der sich

durch einen zerplatzten Sondenballon metallisches Hg in den Darm entleerte, klinische Veränderungen, wie Erethismus, Tremor und Psellismus feststellen. Diese Symptome wurden als Hg-Vergiftung diagnostiziert. Auch in tierexperimentellen Untersuchungen von Bornmann et al. wurde bestätigt, daß von metallischem Hg, oral zugeführt, ein geringer Teil resorbiert wird (3).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß nur in seltenen Fällen einer gastrointestinalen Aufnahme metallischen Hg's sich echte Vergiftungserscheinungen entwickeln. Der größere Teil oral gegebenen Hg's passiert den Magen-Darm-Trakt unverändert und verläßt den Organismus per vias naturales. Nur ein kleiner Teil kann aufgenommen werden, um dann unter bestimmten Umständen Intoxikationssymptome zu bewirken. Entscheidend für die Auslösung dürften begünstigende Faktoren sein, z.B. lange Verweildauer im Darm, Störung der Resorptionsverhältnisse, möglicherweise auch eine erhöhte Empfindlichkeit. Die weit verbreitete Ansicht, daß Hg, oral aufgenommen, nicht zu einer Intoxikation führe, ist jedoch nicht immer zutreffend.

3.1.2. Respirationstrakt

Die Aufnahme erfolgt bei gewerblichen Vergiftungen am häufigsten durch die Atemluft als Hg-Dampf oder als Staub der Hg-Verbindungen (54). Von den Hg-Verbindungen spielen die organischen Alkyl- oder Phenyl-Derivate eine enorme Rolle, die zu etwa 1-6% den Saatgutbeizmitteln und Fungiziden beigemischt sind. Der Kontakt dieser Stäube erzeugt einerseits örtliche Reizwirkungen auf der Körperoberfläche, Haut und Schleimhäute, zum anderen auch starke resorptive Allgemeinerscheinungen mit besonderer

Wirkung auf das Zentralnervensystem (37). Die Gefährlichkeit der Inhalation solcher organischer Stäube konnte Koelsch in mehreren Fallbeschreibungen von Personen, die damit Umgang hatten (Landwirte, Chemiker) bestätigen.

Die Inhalation reinen Hg-Dampfes zeigt eine ebenso enorme Gefährlichkeit. Unter Umständen kommt es zu schwersten akuten Vergiftungen, die sehr oft unter dem Bild einer Urämie tödlich enden. Bei der Einwirkung von Hg-Dampf wird ein Teil von der Nasenschleimhaut aus über Lymphbahnen unmittelbar in das Gehirn resorbiert (nach Wirth, 88). Der weitaus größte Teil des Hg wird jedoch durch einfache Diffusion durch die Alveolen aufgenommen, wie Kudsk in vivo und vitro-Versuchen zeigen konnte (41).

Die Aufnahme des Hg in das Blut ist nach Kudsk (41) während der ersten Stunde größer als in den darauffolgenden. Nach einer Stunde sind 85-90% des Hg durch das ganze Blut aufgenommen. Clarkson (zitiert nach Kudsk, 41) konnte zeigen, daß metallischer Hg-Dampf im Blut hauptsächlich in den Erythrozyten oxidiert wird und daß dann das oxidierte Hg mit dem Plasma equilibriert. Dabei dürfte ein hydrogen-peroxid-catalase-Komplex eine Rolle spielen, da die Hg-Aufnahme von Methyl- oder Äthyl-Alkohol inhibiert werden kann (41).

Die Gefährlichkeit der Aufnahme des metallischen Hg's oder seiner Verbindungen in Dampf-bzw. Staubform durch den Respirationstrakt liegt darin, daß nach Absorption das kontaminierte Blut durch den linken Ventrikel sofort in die übrigen Körperpartien, insbesondere in das Gehirn gelangt. Von den Vergiftungstypen steht die akute Vergiftung mit eventuellem Bewußtseinsverlust und schwersten

Allgemeinerscheinungen im Vordergrund. Zusätzlich kommt es noch durch Schleimhautschädigungen der Atemwege zu Bronchitiden und Bronchopneumonien. Häufig bilden sich die akuten Allgemeinsymptome zurück; anstelle davon geht die Erkrankung in ein chronisches Stadium über, das vorwiegend durch neurologische Erscheinungen gekennzeichnet ist.

3.1.3. Parenterales Eindringen

Vergiftungen mit löslichen Quecksilbersalzen, parenteral appliziert, sind unbestritten. Es kommt dabei zu einer akuten Vergiftung, die unter einer Urämie nach mindestens 8-12 Tagen zwangsläufig zum Tode führt (54). Als Beispiel sei ein Fall einer Krankenschwester angeführt, die sich Hg-oxycyanat suizidal injizierte (Rosch, nach Moeschlin, 54). Die Patientin kam unter dem Bild einer schweren urämischen Hg-Nephrose, Kolitis und Hepatose ad exitum.

Über die Toxizität metallischen Hg's, parenteral inkorporiert, finden sich in der Literatur verhältnismäßig wenige, insgesamt aber recht widersprüchliche Angaben. Vergiftungen solcher Art werden fast allgemein entweder nicht erwähnt oder verneint.

Fühner beschreibt einen Fall einer Krankenschwester, die in suizidaler Absicht sich 2 ccm metallisches Hg intravenös injizierte. Die Hauptmenge des Metalls blieb jahrelang im rechten Herzen liegen und habe nur ab und zu leichte Quecksilbervergiftungssymptome bewirkt (17). Im Gegensatz dazu kommt Hoffmann bei nochmaliger Durchsicht der Fallbeschreibung zu dem Ergebnis, daß mit-unter ein ausgesprochen ungünstiger Krankheitsverlauf gegeben war und daß von einer Ungefährlichkeit parenteral applizierten metallischen Hg's

keineswegs gesprochen werden darf. Es entwickelten sich Herzunruhen, Durchfälle und Tenesmen, quälender Speichelfluß, kollapsartige Zustände und tetanische Beugekrämpfe der Unterarme und Hände. Daß dieser Fall trotz des mitunter ausgesprochen ungünstigen Krankheitsverlaufes mehrfach als Argument für die Ungefährlichkeit parenteral gegebenen Metall-Hg's angeführt wird, mag in der Überraschung darüber begründet sein, daß die Patientin die intravenöse Einverleibung einer derart großen Menge Hg's überhaupt überlebt hat (zitiert nach Hoffmann, 25).

Eine weitere Reihe von Autoren (24, 31, 87) berichten über mehr oder weniger stark ausgeprägte Vergiftungserscheinungen: Allgemeinsymptome wie Mattigkeit, schnelle Ermüdung, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, gesteigerte Nervösität und ein feiner Tremor der Hände werden häufig angegeben.

Auch die Möglichkeit einer embolischen Verschleppung des Metalls besitzt eine nicht zu unterschätzende Bedeutung, wie ein Bericht von Buxton et al. (7) zeigt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Möglichkeit einer resorptiven Vergiftung nach parenteralem Eindringen metallischen Hg's besteht. Eine Intoxikation jedoch ist nicht pflichtend. Faktoren wie Metallmenge, Verweildauer im Organismus, reduzierter Allgemeinzustand, individuelle Disposition können zu einer Manifestation der Vergiftung beitragen.

3.1.4. Haut

Das Hg wird durch die intakte Haut in mehr oder weniger geringem Maße absorbiert, wobei man annimmt, daß dieser Vorgang mit Hilfe intermediär gebildeter Hg-Seifen von-

statten geht (88). Koelsch vermutet, daß in Gegenwart von NaCl das Hg durch Fettsäuren und Haftung an Eiweißkörper zu Hg-chloridalbuminat oder -oxyalbuminat gebunden wird (36). Auch über die Hautanhänge, Haarfollikel, Talg- und Schweißdrüsen kann die Resorption des Hg's erfolgen (36).

Die Aufnahme des Hg's durch die Haut hat in der Syphilis-ära bei Anwendung von Schmierkuren große Bedeutung gehabt. Jedoch auch bei gewerblicher Verwendung fällt der Aufnahme durch die Haut eine wichtige Rolle zu. So kann die ständige Berührung organischer Saatbeizmittel bei Landwirten über eine cutane Resorption zur Vergiftung führen.

Damit eine Hg-Intoxikation über die Aufnahme durch die Haut eintritt, ist eine lange Kontaminationszeit nötig (37). Die Symptome zeigen meist das Bild einer chronischen Vergiftung mit Hervorstechen von neurologischen Zeichen.

3.1.5. Harnwege und Genitaltrakt

Relativ schnell erfolgt nach Wirth die Aufnahme von Hg aus den Harnwegen (Blasenspülungen!) und vom Genitalorgan aus (88).

3.2. Verteilung

Im wesentlichen sind für die Verteilung des Quecksilbers im Körper mehrere Faktoren ausschlaggebend: Molekülgröße, Grad der Fettlöslichkeit, Grad der Ionisation, Grad der Proteinbindung.

3.2.1. Quecksilber-Blut-Interaktion

Nach Clarkson wird ein Teil metallischen Hg's von den Erythrozyten aufgenommen und dort oxidiert (Clarkson, zitiert nach Magos, 49). Magos stellt dagegen in seinen Untersuchungen über Hg-Blut-Interaktionen fest, daß Metall-Hg auch nach Inhalation hauptsächlich in der elementaren Form besteht (49). Dieses führt zu der Annahme, daß der größere Teil des Hg's in seiner hoch diffusiblen elementaren Form zwischen Blut und den Geweben einschließlich dem Gehirn equilibriert. Dieses könnte vielleicht für das sofortige Zustandekommen einer akuten Vergiftung, die das Nervensystem sofort befällt, nach Inhalation von Hg-Dämpfen verantwortlich sein.

Nach Perkins (zitiert nach Katz, 33) bindet sich das Hg an die Thiol- und Carboxylgruppen menschlichen Serumalbumins. Daneben werden wahrscheinlich noch weitere Gruppen mit einer schwächeren Affinität zu Hg, als die Thiol- oder Carboxylgruppen sie haben, besetzt, wie Katz am bovinen Serumalbumin nachweisen konnte (33).

3.2.2. Metabolismus

Seit der Katastrophe von Minamata ist unumstritten, daß Metall-Hg oder seine Substrate von verschiedenen Lebewesen in andersartige Verbindungen übergeführt werden. So hat es sich gezeigt, daß anorganische Hg-Verbindungen, die als Katalysatoren zur Kunststoffherstellung nötig sind, nach Ableitung in die Minamatabucht dort von Bakterien, Fischen, Krebsen usw. in organische Verbindungen und Komplexe verwandelt wurden. In der Hauptsache scheinen methylierte Hg-Verbindungen, wie Methyl-Hg-cystein usw., zu entstehen.

Auch der umgekehrte Weg, die Biotransformation von organischen Hg-Verbindungen in anorganische, ist möglich und spielt nach Norseth bei der Ausscheidung des Hg's eine wichtige Rolle (60, 61). So konnten nach Gabe von Organo-Hg bei Mäusen in Blut, Gehirn, Leber, Niere und Intestinaltrakt anorganische Hg-Salze gefunden werden.

3.2.3. Organverteilung des Quecksilbers

Friberg et al. haben die Verteilung von radioaktiv markiertem Hg in den einzelnen Organen bei Kaninchen nach subcutaner Injektion untersucht. Dabei fanden sich die höchsten Werte in der Niere, dann folgten Leber und Milz (16). Die in tierexperimentellen Untersuchungen festgestellten Befunde zeigen eine große Übereinstimmung mit der Hg-Verteilung in menschlichen Organen und Geweben. Mottet (55) untersuchte die Hg-Konzentrationen von Autopsiefällen. Auch hier wurden die höchsten Hg-Mengen in der Niere und der Leber gefunden.

Organo-Hg-Verbindungen finden sich in hoher Konzentration im Gehirn (88).

Hg vermag auch durch die Plazenta zu dringen, sodaß bei einer Schwangerschaft eventuelle Schädigungen des Foeten befürchtet werden müssen (88).

3.2.4. Störungen der Blut-Hirn-Schranke

Auf seinem Weg vom Blut in das Nervengewebe muß das Hg Strukturen passieren, die für das Phänomen der Blut-Hirn-Schranke maßgeblich sind. Morphologisch ist die BHS als ein Komplex von sehr feinen Glia-Membranen zu beschreiben, die das Endothel von Kapillaren umgeben.

Funktionell ist sie nicht nur ein Hindernis für die Plasmapassage, sondern auch Mittler für den aktiven biologischen Transport, der den Blut-Hirn-Austausch von metabolischem Material gewährleistet.

Steinwall (77) und Chang (8) konnten in Experimenten beweisen, daß es unter Einwirkung von Hg zu einer BHS-Dysfunktion kommt. Kleine Dosen von Hg, die fortwährend gegeben, neurologische Zeichen bei Ratten erzeugten, die ähnlich denen der Minamatakrankheit beobachteten waren, wurden verabreicht. Chang zeigte nun, daß schon sehr kleine Mengen Quecksilbers fähig sind, das BHS-System zu stören, sodaß es zu einer Extravasation von Plasmaflüssigkeit ins Nervengewebe kommt. Von den Hg-Verbindungen sind es vor allem die Alkyl-Derivate, die eine hohe Affinität zu den BHS-Strukturen besitzen, sodaß die BHS ihre Funktion verliert. Hinsichtlich der Pathogenese bindet sich das Hg an bestimmte Membranstrukturen (z.B. Proteine) und lockert so diese, was dann eine Erhöhung in der Permeabilität von normalerweise retinierten Stoffen zuläßt ("leaky membrane phenomenon", 8).

3.3. Ausscheidung

Das Quecksilber wird vor allem durch die Nieren, aber auch durch den Darmtrakt, Galle, Speichel und die Haut ausgeschieden.

Die normale Ausscheidung im Urin pro 24 Stunden beträgt bis zu 10 γ (54). Eine Harnausscheidung von 20 γ pro Tag wird als kritischer Wert angesehen, bei Werten über 40 γ sollte sorgfältig nach eventuellen Vergiftungserscheinungen gefahndet werden (54, 88).

4. Toxischer Wirkungsmechanismus

Das Quecksilber ist fähig, Komplexe mit Liganden einzugehen, die Schwefel, Stickstoff oder Sauerstoff als Elektronendonatoren besitzen.

4.1. Chemische Interaktionen zwischen Hg-Molekülen und biochemischen Substanzen

In einer jeden lebenden Zelle kann man folgende Liganden erwarten:

-OH, -COOH, $-H_2PO_3$, -SH, $-NH_2$, Imidazol.

Diese Liganden, die meistens das Hauptstück eines Moleküls ausmachen, sind häufig notwendig für das normale Funktionieren einer Zelle. Es zeigt sich nun, daß Quecksilber unterschiedliche Affinitäten zu den chemischen Gruppen aufweist:

- sehr gute Affinität zu -SH-Gruppen
- gute Affinität zu Aminogruppen
- gute Affinität zu Chlorid-Ionen
- schlechte Affinität zu Carboxylgruppen

Im Organismus setzt sich das Hg hauptsächlich mit Sulfhydrylgruppen (SH) um und wird sulfidisch gebunden. Nur wenn bei akuten Vergiftungen die SH-Gruppen zur Bindung des Hg's nicht ausreichen, werden auch die anderen Gruppen ($-NH_2$, Cl^- , $-H_2PO_3$) vorübergehend hierfür eintreten. Durch solche Reaktionen werden die Eigenschaften der Eiweiße, z.B. Viskosität und isoelektrischer Punkt verändert (82).

4.2. Einfluß von Hg-Interaktionen mit biochemischen Substanzen auf das Enzymsystem

4.2.1. Interaktionen mit Enzymkomponenten

Die Möglichkeiten von Metallinteraktionen mit Enzymen oder Enzym-Coenzym-Substrat-Komplexen sind wegen der Anwesenheit von vielen reaktiven Liganden mannigfaltig. Die aus Interaktionen resultierende Abnahme oder Zunahme der Enzymaktivität hängt ab vom Zugang und von der funktionellen Signifikanz der verschiedenen Metall-bindenden Gruppen. Sowohl das aktive Zentrum, als auch das Restprotein eines Enzyms können die Angriffsorte des Quecksilbers sein.

Beispiele: Inaktivierung des Enzyms Urease durch Hg. Quecksilber besetzt die im aktiven Zentrum dieses Enzyms sitzenden Sulfhydryl-Gruppen und blockiert damit das aktive Zentrum----Inhibition des Enzyms----Enzymaktivität sinkt.

Die Bindung von Schwermetallen an Liganden des Restproteins führt zu einer Änderung des geometrischen Aussehens des Enzyms, woraus entweder Erschwerung oder Erleichterung des Zugangs zum aktiven Zentrum des Moleküls resultiert----Enzymaktivität sinkt oder steigt. In Anwesenheit von Quecksilber wird z.B. die O_2 -Aufnahme des Hämoglobins gesteigert. Das Metall berührt nicht den Häm-Komplex, sondern führt über die Besetzung von Liganden des Restproteins zu einer Änderung der Struktur des Globulins derart, daß der Zugang zur Häm-Gruppe für O_2 erleichtert wird (58).

4.2.2. Beispiele für die Auswirkung der Hg-Interaktion mit dem Enzymsystem

Die Auswirkungen einer Quecksilberinteraktion mit Enzym-liganden sind unterschiedlicher Art. Es kann sowohl zu einer Aktivitätszunahme, als auch -abnahme kommen. Lauwerys et al. stellten bei Quecksilberdampf-exponierten Arbeitern folgende Änderungen fest: Neben einer erhöhten Blut- und Urin-Hg-Konzentration kam es zu einer gesteigerten Plasmagalaktosidase und -katalaseaktivität und zu einer Abnahme der Cholinesteraseaktivität in den roten Blutkörperchen. In einigen Fällen einer Hg-Intoxikation wird auch eine gesteigerte Ausscheidung von Koproporphyrin als Folge einer Störung im Porphyrinstoffwechsel berichtet (47).

In tierexperimentellen Untersuchungen konnte Kosmider bei mit Quecksilberdämpfen vergifteten Kaninchen eine Aktivitätsabnahme der ATPase in Nierenkanälchen beobachten, was die diuretische Wirkung des Hg's erklären könnte. Histochemische Untersuchungen enthüllten Stoffwechselstörungen in der Kleinhirnrinde, womit die charakteristischen Symptome einer Kleinhirnschädigung bei Hg-Vergiftung in Zusammenhang gebracht werden können(39).

4.3. Einfluß von Hg-Interaktionen an Strukturen im Zellinneren und ihre Auswirkungen

4.3.1. Bindung an die Zellmembran

Hg wird von Bestandteilen der äußeren Zellmembranoberfläche gebunden. Vor allem hervorzuheben sind hier Sulfhydryl- und Phosphoryl-Gruppen, während dagegen Amino- und Imidazol-enthaltende Gruppierungen hier eine geringere Bedeutung haben. Die meisten dieser Hg-bindenden Liganden

sind zur Aufrechterhaltung der Zellmembran als eine Diffusionsbarriere und für das Funktionieren von Membran-enzymen unbedingt notwendig (39, 82).

4.3.1.1. Veränderungen in der Ionenverteilung

Die Aufrechterhaltung des Ionengradienten über die Zellmembran wird durch die energieabhängige Na^+/K^+ -Pumpe gewährleistet. Hg führt zu einem totalen Zusammenbruch dieses Ionengradienten. Von Passow konnte nachgewiesen werden, daß Hg die aktive K^+ -Rückresorption hemmt und es damit zu einem hohen passiven Ausfluß von K^+ kommt.

Ebenfalls wird die aktive Na^+ -Abgabe an die Zellaußenseite unterbunden, welche zu einem passiven Einstrom von Na^+ und einer erhöhten Na^+ -Innenkonzentration führt (64). Welcher Natur nun der durch Hg gehemmte Anteil der Zellmembran ist, darüber besteht noch keine absolute Klarheit. Manche Autoren vermuten, daß eine Hemmung des Enzyms ATPase Ursache für den Zusammenbruch des aktiven Transports sei. So fanden Landon und Norris, daß Meralluride und Mercaptomerin (Hg-Diuretika) eine Na^+ und K^+ abhängige ATPase hemmen, die in der endoplasmatischen Reticulumfraktion von Rattennierenhomogenat vorkommt (46).

4.3.1.2. Flüssigkeitsverschiebungen

Der Na^+/K^+ -Transportmechanismus steht einer Zellschwellung entgegen, in-dem er kontinuierlich Na^+ in das Zelläußere pumpt, welches zu einer Mitverschiebung von Flüssigkeit nach außen führt. Inhibition des aktiven Transports durch Hg bringt eine verminderte Na^+ -Ausfuhr mit sich; Na^+ reichert sich immer mehr im Zellinneren an---die Osmolarität innen steigt---Flüssigkeit dringt ein---Zellschwellung! (64).

4.3.1.3. Störung wichtiger Transportsysteme

Nach Passow inhibiert Hg die Aufnahme von Glucose in die Zelle, wie er am Zwerchfellmuskel der Ratte beobachten konnte (64). Van Pilsum konnte analog dazu nachweisen, daß bei Gabe von Hg-Organen als Diuretika in der Niere die Glucoseaufnahme gehemmt wird, und es so zu einer vermehrten Glucoseausscheidung im Urin kommt (66).

Auch der Glycerineintritt in Humanerythrozyten, die unter normalen Bedingungen gut permeabel für Glycerin sind, wird nach Passow durch Hg inhibiert.

5. Neurologische und neuropsychische Störungen bei Quecksilberintoxikation

Hinsichtlich der Literatur über die Wirkung des Hg auf das Nervensystem läßt sich feststellen, daß der größte Teil - vornehmlich die ältere Literatur - sich hauptsächlich mit den klinisch allgemeinen Erscheinungen des NS beschäftigt.

5.1. Allgemeine nervöse Symptomatik (klassische Symptomatik)

Kussmaul hatte 1861 in einer Arbeit über "Konstitutionellen Merkurialismus und sein Verhältnis zur konstitutionellen Syphilis" die nervösen Folgen der Hg-Vergiftung herausgestellt und drei Stadien der Intoxikation abgegrenzt (79):

- a) Stadium des Erethismus mercurialis
- b) Stadium des Tremor mercurialis
- c) Stadium terminale (cachecticum).

Nach Kulkow ist diese Reihenfolge jedoch nicht obligat, vor allem, was den Erethismus anbelangt (43).

5.1.1. Erethismus mercurialis (Neurasthenia mercurialis, Kulkow)

Der Erethismus merc. ist ein Zustand einer Reihe von nervösen Erscheinungen, die in ihrer Gesamtheit nach Kulkow auch als neurasthenisch oder psychasthenisch bezeichnet werden. Einige dieser nervösen Symptome sind im folgenden aufgeführt:

-Appetitverlust

-Psychische Schwäche: Vergerlichkeit, Aufmerksam -

- keits-, Gedächtnisschwäche mit Assoziationsverlangsamung
- Grundlose Furcht, Depressionen
 - Befangenheit: Erblassen und Erröten, der Patient vermag z.B. bei sonstiger Geschicklichkeit eine Arbeit unter Beobachtung nicht fortzusetzen.
 - Schlechter Schlaf, Träume
 - Dauernde Müdigkeit, allgemeines Unwohlsein
 - Psychische Reizbarkeit: weinerliche Stimmung, die plötzlich in Wutausbrüche umschlagen kann
 - Affektive Inkontinenz mit Zwangslachen oder Zwangsweinen

Diese Wesensveränderungen werden häufig als Hysterie, Schizophrenie oder auch gelegentlich als Hypothyreose verkannt.

5.1.2. Tremor mercurialis

Der klassische Tremor merc. befällt zuerst die willkürliche Muskulatur. Er tritt zunächst an den Händen, später auch an den unteren Extremitäten und am Kopf in Erscheinung. Die meistens auftretende Symetrie der Störungen fällt dabei ins Auge. Das Quecksilberzittern ist zuerst feinschlägig, später grobschlägig, sodaß unter Umständen jedes Hantieren unmöglich wird. Bei aktiven Bewegungen wird das Zittern stärker. Auffällig ist auch die Zitterschrift der Patienten.

Charcot verglich den Tremor merc. bei im Ruhestand befindlichen Personen mit dem Zittern bei Paralysis agitans, und denjenigen bei aktiven Bewegungen mit dem Zittern bei Sclerosis disseminata (nach Kulkow, 43).

Der Begriff des "Tremor merc." von Kussmaul ist sehr weit gefaßt, insofern als er einen komplex von sowohl cerebellaren als auch hyperkinetischen Erscheinungen umfaßt.

Es ist deshalb sehr schwer, sich aus dem Schrifttum ein richtiges Bild über den Tremor merc. zu machen, zumal heute manches als extrapyramidale Bewegungsstörung bezeichnet wird, was früher Tremor genannt wurde (65). Von einigen Autoren wird in diesem zweiten Stadium auch von einem erschwerten Sprechen berichtet (Psellismus mercurialis). Die Sprache ist stammelnd, stockend und verwaschen.

5.1.3. Stadium terminale (cachecticum)

In schweren Vergiftungsfällen treten Halluzinationen, Delirien, Schüttelanfälle und allgemeine Kachexie auf. Unter dem Bild der Cachexia merc. können die Patienten schließlich ad exitum kommen. Häufig jedoch tritt infolge geringer Widerstandskraft der Tod durch Infektionskrankheiten ein.

Mit diesen allgemeinen klinischen Erscheinungen der Quecksilberintoxikation ist die Symptomatologie jedoch noch nicht erschöpft. Daneben treten noch lokale Veränderungen des peripheren Nervensystems, des zentralen Nervensystems und auch spezielle psychische Veränderungen auf.

5.2. Spezielle neurologische und neuropsychische Veränderungen bei Quecksilberintoxikation

5.2.1. Schädigung des Nervensystems

Die neurologischen Schädigungen bei Hg-Intoxikation können sowohl den peripheren wie auch den zentralen Anteil des NS betreffen.

5.2.1.1. Pheripheres Nervensystem

Faßt man die durch Hg-Vergiftung hervorgerufenen Veränderungen des peripheren NS ins Auge, so hat man sich in erster Linie mit der sogenannten "Quecksilberpolyneuritis" zu befassen.

5.2.1.1.1. Syndrom der Quecksilberpolyneuritis - Polyneuropathie

5.2.1.1.1.1. Begriffsbestimmung der peripheren Hg- Erkrankung

Die Verwendung des Begriffes "Hg-Polyneuritis" ist nicht konsequent. Die Hg-Erkrankung der peripheren Nerven ist nicht entzündlichen Ursprungs und in diesem Sinne keine Neuritis, vielmehr beruht sie auf mit Entmarkung einhergehenden degenerativen Veränderungen, wofür besser die Bezeichnung "Polyneuropathie" zu verwenden ist (2, 10). Die internationale Nomenklatur - speziell die ältere - ist jedoch bei der Verwendung der beiden Begriffe hinsichtlich der Hg-Intoxikation uneinheitlich. Es sollte aber auf die Bezeichnung geachtet werden.

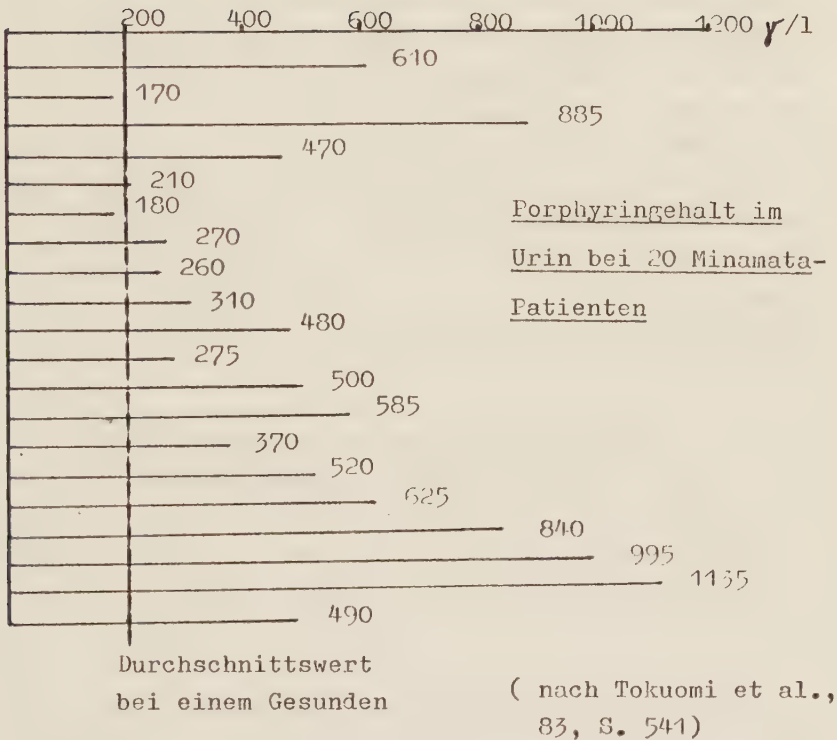
5.2.1.1.1.2. Zur Pathogenese der Hg-Polyneuropathie

Wie im Kapitel IV ausgeführt, kommt es durch Hg zur Blockierung einer Reihe von Enzymen und als Coenzyme wichtiger Vitamine. Die Metallsalze können mit chemisch aktiven Gruppen Verbindungen eingehen und machen damit das Enzym unwirksam. Es kann nun durch Entzug bestimmter Betriebs- und Wirkstoffe zu mehr oder weniger spezifischen Mangelzuständen kommen. Hinsichtlich der Hg-Polyneuropathie scheinen vor allem toxische Mangelzustände avitaminotischer Art eine bedeutende Rolle zu spielen (65, 69). Pentschev erwähnt, daß bei manchen Fällen einer Hg-Polyneuropathie Symptome auftreten, die

an eine genuine Porphyrie erinnern lassen (65). In der Tat hat Brugsch sichergestellt, daß Hg imstande ist, den Porphyrinstoffwechsel zu stören (nach Pentschev). Tokuomi et al. stellten bei 20 Patienten mit der Minamatakrankheit einen bemerkenswerten Anstieg der Porphyrinausscheidung im Urin und Faeces fest (83). Gerrads et al. haben ebenfalls bei einem Kranken mit akuter Hg-chloridvergiftung eine Porphyrinstoffwechselstörung mit vermehrter Porphobilinogen- und δ -Aminolävulinsäureausscheidung beschrieben (20).

Der Pyrrolstoffwechsel besitzt enge Beziehungen zum Tetrapyrrolderivat B₁₂, welches wahrscheinlich bei der Myelinbildung eine bedeutende Rolle spielt (73).

Inwieweit nun ein pathogenetischer Zusammenhang zwischen gestörtem Porphyrinstoffwechsel und Hg-Polyneuropathie besteht, das ist nicht klar zu ermitteln. Wahrscheinlich dürften bei der Pathogenese der Hg-Polyneuropathie mehrere Faktoren gleichzeitig zusammenwirken. Die Bindungsgruppen, die von Hg besetzt werden können, sind im biologischen Material so weitgestreut, daß es unmöglich ist, ein einziges spezifisches Stoffwechselsystem herauszustellen, für das das Hg eine besondere Gefahr darstellen würde.



5.2.1.1.1.3. Die Quecksilberpolyneuropathie

Schlaaffe Lähmungen mit Sensibilitätsstörungen, also polyneuropathische Symptome, werden bereits von Letulle bei professionellen Quecksilberintoxikationen beschrieben (zitiert nach Kulkow, 43). Das klinische Bild bestand hierbei in bald stärker, bald schwächer ausgeprägten Lähmungen, die meistens die oberen Extremitäten, jedoch auch die unteren manchmal betrafen, wobei vorwiegend extensorische

Muskelgruppen befallen wurden. Gleichzeitig wurden subjektive und objektive Sensibilitätsstörungen angegeben. Ähnliche Beobachtungen konnten Spilmann und Etienne anstellen (nach Kulkow, 43). Bei älteren Autoren ist der Begriff der Polyneuropathie jedoch nicht immer in seiner heutigen Bedeutung gebraucht. Teils werden mit Sicherheit zentrale Tonusstörungen striärer oder cerebellarer Natur damit angesprochen, teils bleibt es auch fraglich, ob nicht noch weitere Faktoren, wie z.B. eine mit Hg behandelte Lues oder ein begleitender Alkoholismus die polyneuropathische Symptomatik mitbestimmen.

In der Literatur findet sich aber eine Reihe zweifelstfreier Polyneuropathiefälle nach sowohl akuter als auch chronischer Quecksilbervergiftung. So z.B. sah Kulkow bei Kindern mehrfach eine Neuropathie des Ulnaris, die von einer charakteristischen Stellung des 4. und 5. Fingers beider Hände, die in einer Beugung der Finger besteht (Krallenstellung), begleitet ist. Telekey konnte zwei Fälle von Radialislähmung nach Hg-Vergiftung beobachten (zitiert nach Stutte, 79). Baader zitiert einen Fall mit organischer Hg-Exposition, bei dem sich deutliche Teillähmungserscheinungen im Bereich beider Oberschenkelnerven, der Bauch- und Rückenmuskulatur, sowie eine isolierte Teillähmung des Nervus splanchnicus superior mit einer neurogen bedingten Dermatonie fand (1a).

Interessant ist, daß sensible Ausfälle eine bedeutende Rolle spielen, beinahe im Vordergrund stehen. Subjektive Reizerscheinungen äußern sich in Parästhesien und zum Teil heftigen Schmerzempfindungen. Objektive Sensibilitätsausfälle, wie Abschwächung oder Aufhebung von Empfindungsqualitäten runden den sensiblen Sektor ab.

Vegetativ trophische Störungen, wie Durchblutungs-

störungen, Haarausfall (Gerrads, 20) und anhaltende Schweißsekretion (Kulkow, 43) können sich hinzugesellen.

Auf dem motorischen Sektor sind Hypotonie und Hyporeflexie die hervorstechenden Symptome. Muskelparesen sind mehr oder weniger unbedeutend (43). Hinsichtlich der elektrischen Erregbarkeit sollte man eigentlich Verzögerungen der Nervenleitungsgeschwindigkeit erwarten. Untersuchungen von Burg et al. (6) und Vroom et al. (85) zeigen jedoch keine eindeutige Signifikanz in Verlangsamung der sensorischen, wie motorischen Leitungsgeschwindigkeit. In beiden Arbeiten enthüllt aber die statistische Analyse, daß die Hg-exponierten Patienten grenznahe (borderline) Ergebnisse hatten. Bei tierexperimentellen Untersuchungen von Ernst und Wiechert (15) sank die Leitungsgeschwindigkeit der motorischen Fasern bei stark vergifteten Tieren signifikant auf etwa 65% ab. Die Autoren sehen daher eine Störung der Erregungsleitung in peripheren Nerven als sicher an.

Die Lokalisation der neuropathischen Erscheinungen bei der Hg-Vergiftung kann sich gelegentlich nur auf einzelne Extremitätennerven beziehen (43). Meistens handelt es sich jedoch um das Bild einer symmetrischen, universellen Polyneuropathie, wobei sowohl motorische als auch sensible Anteile mit stärkster Ausprägung in den distalen Körperabschnitten betroffen sind. Die Lähmungen scheinen in der Regel ohne Hinterlassung von Atrophien auszuheilen (79).

Bemerkenswert ist auch, daß der neurogene Prozeß der Hg-Vergiftung nicht auf den peripheren Nerven beschränkt bleibt, sondern unter Umständen aufsteigen kann und so zu dem Bild einer Radiculitis führt. Fabconi et al. konnten so z.B. bei einem Jungen ein polyradiculitisches Syndrom beobachten (79).

5.2.1.1.1.4. Befall der Hirnnerven

Veränderungen der Hirnnerven bei Hg-Vergifteten werden verhältnismäßig selten beschrieben. Kulkow berichtet von einer Asymetrie des Nervus facialis und hypoglossus, die sich bei Kindern wie auch Erwachsenen äußerte. Erscheinungen seitens der Pupillen (Anisokorie, träge Reaktion auf Lichteinfall, Mydriasis) werden ebenfalls genannt (Schädigung des N. okulomotorius).

Schwindel und Schwerhörigkeit sind nach Moeschlin bei chronischen Vergiftungen keine Seltenheit (54). Nach Untersuchungen von Strupler (78) sind sie auf eine zentrale Schädigung des Vestibularis und Acusticus zurückzuführen. Auch Schädigungen des Geruchsinnes mit bis zum Teil erheblicher Hyposmie konnten bei beruflich Hg-exponierten Personen gefunden werden (Arbeitsmed. Instit. Univ. Siena, 92), die durch Riechschleimhautschäden bedingt waren. Neben der Schädigung der Riechschleimhaut sollte man aber zusätzlich eine indirekte Wirkung über Nervenleitung und -zentren nicht ausschließen, zumal Chang et al. bei einem Autopsiefall eine Atrophie der Nervi olfactorii beschreiben (10).

5.2.1.1.2. Neuropathologische Befunde am peripheren Nerven

Die Hg-Polyneuropathie repräsentiert eine der wichtigsten pathologischen Veränderungen im Nervensystem nach anorganischer oder organischer Hg-Intoxikation. Da jedoch bei der Vergiftung hauptsächlich zentrale Erscheinungen im Vordergrund stehen, wurde über längere Zeit die pathologische Erforschung der Auswirkungen des Hg auf das periphere NS vernachlässigt. Erst in jüngster Zeit wurden intensive Untersuchungen unternommen.

5.2.1.1.2.1. Allgemeines zur Pathologie der Polyneuropathie

Die Ursachen für eine Neuropathie können traumatischer oder toxisch-metabolischer Natur sein. Je nachdem sind unterschiedliche pathologische Auswirkungen zu erwarten. Bei traumatischen Nervenläsionen ist die Waller'sche Degeneration die Folge, die mit Untergang des distal der Durchtrennung der Nervenfasern gelegenen Faserabschnittes und der Myelinscheide gekennzeichnet ist.

Nichtmechanische, toxisch-metabolisch bedingte Läsionen werden durch gestörten Stoffwechsel entweder der Nervenzelle, der Schwann'schen Zelle oder beider hervorgerufen. Daraus können sich Degenerationen der gesamten Nervenfasern und der Markscheide entwickeln.

5.2.1.1.2.2. Beispiele humanpathologischer Befunde

Guillan und Bertrand fanden in einem Fall einer Hg-Vergiftung eine massive Markscheidendegeneration in den Wurzeln der Cauda-equina, die sich jedoch im Bereich des Rückenmarkes nicht verfolgen ließ (nach Pentschev, 65). Battigelli zitiert einen Bericht, in dem ausgedehnte Demyelinisierung bei vergifteten Personen mit peripherer Neuropathie beobachtet wurde (nach Dales, 13). Etch berichtet von charakteristischen Befunden an peripheren Nerven bei drei chronisch vergifteten Patienten. Biopsiematerial aus dem sensorischen Anteil der Nervi surales zeigte teils Verschwinden der Nervenfasern mit Kollagenproliferation, teils irreguläre Anordnungen der Fasern und Proliferation der Schwann'schen Zellen (38). Im Elektronenmikroskop zeigten sich verschiedene Veränderungen im Axon, teilweise auch unregelmäßige und unvollständige Regeneration.

5.2.1.1.2.3. Tierexperimentelle Befunde

In tierexperimentellen Untersuchungen konnten die am Menschen festgestellten Befunde bestätigt werden. Da die neurologischen Zeichen, die bei den Versuchstieren auftreten, starke Übereinstimmung zeigen mit den beim Menschen auftretenden, dürfte die pathologische Grundlage bei beiden wahrscheinlich die gleiche sein, sodaß gewisse Rückschlüsse auch auf den Menschen gezogen werden dürfen.

Chang et al. berichten von ultrastrukturellen Veränderungen in Nervenfasern von Ratten nach organischer und anorganischer Hg-Verabreichung. Zunächst wurde Hg histochemisch als feine elektronendichte Granula in vielen Schwann'schen Zellen nachgewiesen, während zu der selben Zeit im Axoplasma eine solche Granula nicht zu sehen war. Nach fortschreitender Intoxikation war Hg in Myelinscheiden, Mitochondrien und Neurofilamenten der Nervenfasern zu finden. Einziehung und Schrumpfung des Axons waren Folge. Das Axolemm zog sich von den es umgebenden aufgeschwollenen Myelinscheiden zurück, sodaß große axonale Zwischenräume entstanden.

Siehe auch Bildtafel I.

Im weiteren Verlauf der Intoxikation konnte dann in einigen Axons Vakuolisierung beobachtet werden. Zusammenbruch der Axons, die von den umgebenden Myelinschichten in lediglich enge Kanäle zusammengedrückt wurden, waren die Folge (Axoplasma- und Myelinscheidendegeneration). Trümmer, bestehend aus degenerativen Organellen, Protein- und Membranmaterial wurden in vielen Schwann'schen Zellen und eingewanderten Makrophagen beobachtet (11).

5.2.1.1.2.4. Resümee

Das Auftreten von axonaler Degeneration mit Demyelinisierung läßt wahrscheinlich einen kausalen Zusammenhang zwischen diesen beiden pathologischen Erscheinungen zu. Das Axon ist hinsichtlich gewisser Metabolite von den Schwann'schen Zellen abhängig (72). Man nimmt an, daß das Nährmaterial vom Endoneurium aus in das Axon passiert (Singer et al., nach Chang, 11). Jedoch fanden Chang et al. häufig auch eine Degeneration des Axons ohne ausgedehnte Schädigung der Myelinscheide. So meinen die Autoren, daß zuletzt bei der Hg-Neuropathie die axonale Degeneration und Demyelinisierung wahrscheinlich zwei voneinander unabhängige Prozesse sind. Ein möglicher pathologischer Einfluß auf das Axon durch Untergang der Schwann'schen Zellen und Myelinscheiden kann meiner Ansicht nach nicht abgelehnt werden. Das Quecksilber könnte möglicherweise einerseits durch aktiven Transport der Schwann'schen Zellen in das Axoplasma befördert, andererseits auch durch den Zellkörper aufgenommen werden, um dann mit dem Axoplasmastrom oder durch aktiven neuronalen Transport in die Peripherie bis in die terminalen Aufzweigungen zu gelangen. Das bedeutet, daß die Verteilung der Hg-Konzentration so zu beschreiben wäre:

C_{Hg-Axon} > (distal > proximal) > Nervenzellkörper

Die letzten Fasern werden deshalb zuerst und am empfindlichsten getroffen. Die ersten Störungen wirken sich in den Nervenendigungen aus, was auch hinsichtlich der Lokalisation des ersten Auftretens der klinischen Symptome in Übereinstimmung steht (11).

Wichtig ist festzuhalten, daß die Störungen bei den oben erwähnten Untersuchungen Changs zunächst in den dorsalen

Wurzelfasern, erst später und in einem geringeren Ausmaß in den ventralen Wurzelfasern auftraten. Dies würde mit vielen neurologischen Berichten übereinstimmen, bei denen zuerst Sensibilitätsstörungen im Vordergrund stehen. Miyakawa et al. (52) beschreiben in Versuchen mit organischen Hg-Verbindungen die selektive Schädigung sensorischer Fasern, während die motorischen Fasern vollständig intakt bleiben.

Es stellt sich nun die Frage, warum gerade bevorzugt sensible Fasern befallen werden. Vielleicht spielt hier der Venenplexus mit seinen ampullären Erweiterungen, der die sensiblen Ganglien umgibt, eine Rolle. Im Bereich dieser Ganglien könnten Toxine leichteren Zugang zu den Nervenfasern finden als in peripheren Nervenabschnitten, die durch die Blut-Nerven-Schranke geschützt sind (2).

Obwohl ausgedehntere und schwerere pathologische Veränderungen bei organischen Hg-Verbindungen auftreten, sind die grundlegenden Effekte sowohl bei organischer als auch anorganischer Vergiftung die gleichen, wie Chang et al. in ihren Untersuchungen fanden (11).

5.2.1.1.3. Regeneration des peripheren Nerven

In Untersuchungen bei Patienten nach Hg-Vergiftungen werden von Tatetsu et al. und Tokuomi et al. relativ gute Funktionsregenerationen lädierter sensibler peripherer Nerven berichtet (nach Miyakawa, 53).

In einer tierexperimentellen Studie konnte Miyakawa neben der funktionellen auch eine strukturelle Wiederherstellung peripherer Nervenfasern nach organischer Hg-Intoxikation nachweisen. Charakteristische Zeichen der Intoxikation waren Zerstörung der Myelinscheide und Untergang von Schwann'schen Zellen und Axonen. Schon kurz nach Entzug des Toxins wurden Mitosen der restlichen intakt gebliebenen



Fig. A, Dorsal root fiber. 2 weeks of HgCl_2 . Large axonal space was created by the retraction and shrinkage of the axon. Detachment of the myelin sheath from the surrounding Schwann cell forming vacuolated space (X) between the myelin sheath and the Schwann cytoplasm was also observed. Portions of the myelin lamination exhibited loosening and swelling ($\rightarrow$).

(Chang et al., Acta neuropath. 20, 320)



Fig. B, Dorsal root fiber. 11 weeks of HgCl_2 . Severe retraction and shrinkage of the axon (A). The entire nerve fiber appeared to be almost empty.

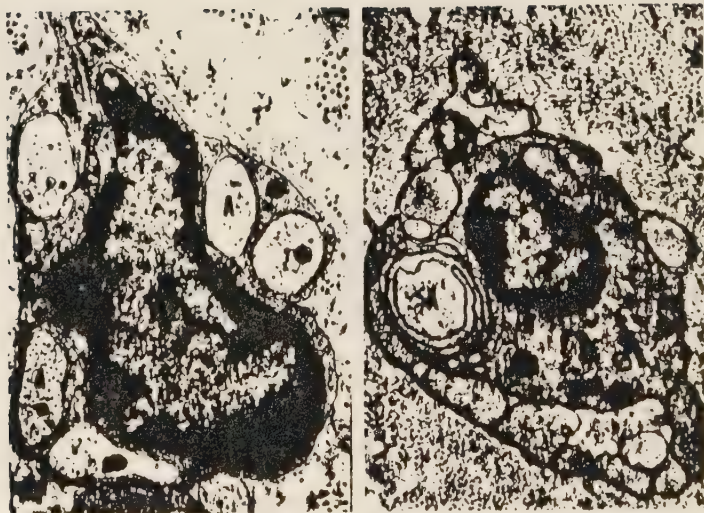
Fig. C, Ventral root fiber. 11 weeks of HgCl_2 . Floccular material was found in the axonal space created by the retraction and shrinkage of the axon.

(Chang et al., Acta neuropath. 20, 320)

Schwann'schen Zellen beobachtet. Einige Zeit später fand man dann in den zerstörten Nervenarealen neuentwickelte Axone, die durch Ausläufer neuer Schwann'scher Zellen umwickelt waren. Siehe Bildtafel II.

In den Untersuchungen von Matsumoto und Kameda, die die Regeneration von Nervenfasern bei Mäusen mit Polyneuropathie, induziert durch Methyl-Hg, studierten, werden diese oben genannten Befunde bestätigt. Mit Verschwinden der neurologischen Symptome werden Regenerationen der Nervenfasern beobachtet.

Die Wiederherstellung des Axons hängt sicherlich davon ab, inwieweit die bipolare posteriore Nervenwurzelganglionzelle unzerstört ist. Die neuen Axons dürften dann von diesen Ganglionzellen aussprossen. Miyakawa glaubt, daß die pathologischen Veränderungen in seinen Tierversuchen die beim Menschen gefundenen Beobachtungen (Wiederherstellung der Sensibilität) erklären könnten.



The regenerated axons surrounded by a Schwann cell, on the 250th day after withdrawel of administration. With time neurotubules gradualli increase in the axons (left side in Schwann cell). A axon.

An axon in the cytoplasm of a Schwann cell. A Schwann cell process rotates around the axon to form a multilayered pattern. On the 250th day after withdrawal of administration. A axon

(Miyakawa et al., Acta neuropath. 17, 11)



Un-myelinated nerve fibers are not damaged. Axons arranged compactly and containing many neurotubules.

N nucleus of Schwann cell.

(Iiyakawa et al., Acta neuropath.
17, 11)

5.2.1.2. Zentrales Nervensystem

Neben den Störungen des peripheren Anteil_s des NS kann es bei der Quecksilberintoxikation zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Rückenmarks- und/oder Hirnbeteiligung kommen. Bei einer selektiven Hirnbeteiligung spricht man auch von einer Encephalopathie. Analog zur peripheren Quecksilbererkrankung (Polyneuropathie) beruht die Quecksilberencephalopathie nicht auf einer entzündlichen Schädigung des Hirngewebes (Encephalitis), sondern auf mit Entmarkung einhergehenden degenerativen Veränderungen. Im allgemeinen sind diese Veränderungen diffus über das ganze Hirngewebe verteilt, jedoch besteht auch die Möglichkeit, daß bestimmte Hirnareale besonders geschädigt sind.

5.2.1.2.1. Schädigung des motorischen Anteils

Ältere Autoren grenzen noch häufig drei motorische Systeme, das pyramidale, extrapyramidale und cerebellare ab. Eine solche Trennung entspricht aber nicht mehr den heute bekannten physiologischen Tatsachen. Die Faserzüge zeigen so vielfältige Verschaltungen und Verbindungen, daß eine Trennung in unterschiedliche Systeme und Formen von Motorik nicht mehr durchzuführen ist. Dieses sollte man bedenken, wenn im folgenden eines klareren Verständnisses wegen Abgrenzungen getroffen werden.

5.2.1.2.1.1. Das Pyramidenbahnsyndrom bei Quecksilberintoxikation

Eine seltene, jedoch nicht zu übersehende Erscheinung ist die pyramidale Symptomatik bei Hg-Vergiftung.

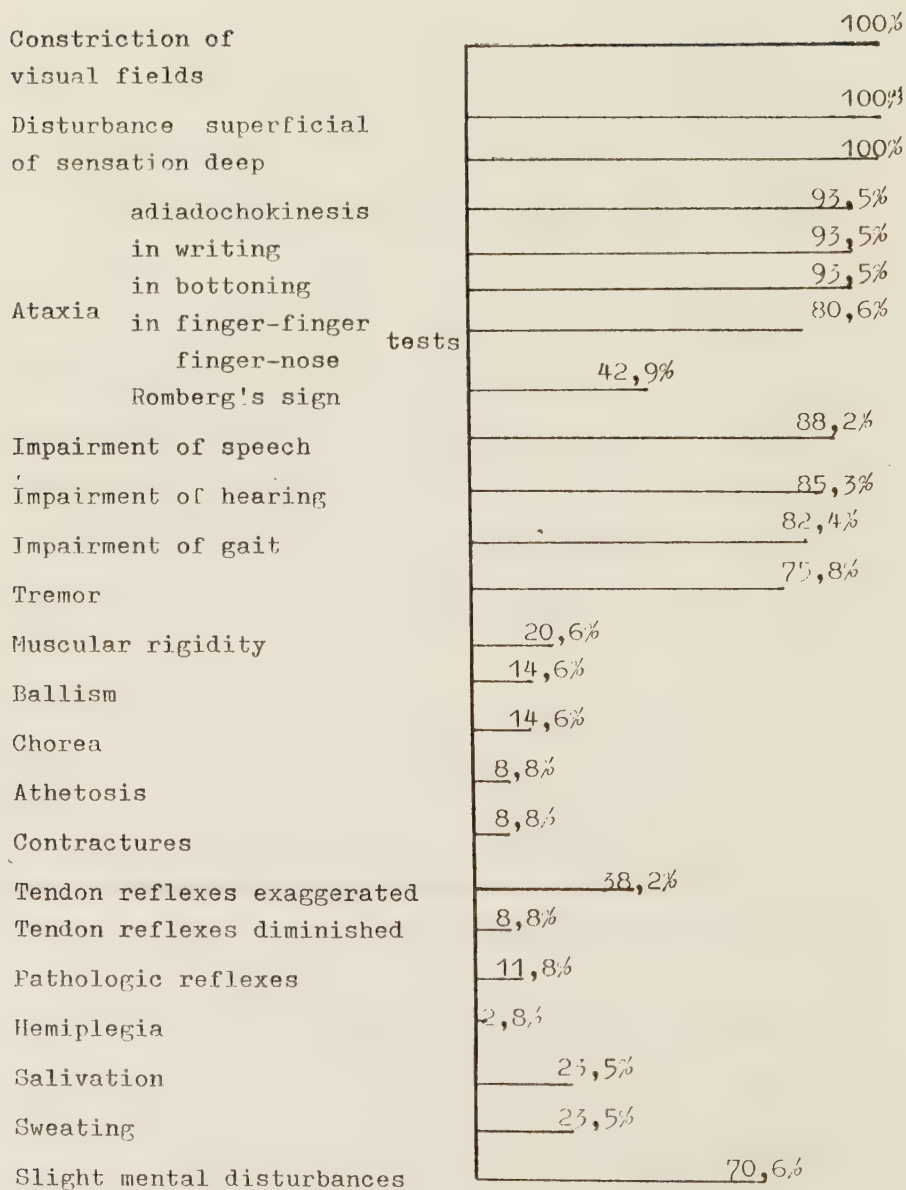
a) Fälle mit pyramidalen Symptomen bei Hg-Exposition

Hinweisende Zeichen einer Pyramidenbahnschädigung, wie bis unter Umständen zum Klonus gesteigerte Eigenreflexe,

abgeschwächte Fremdreﬂexe (BHR) und das Auslösen von pathologischen Reﬂexen (Babinski) werden in mehreren Beschreibungen einer Hg-Intoxikation angegeben. Im Vordergrund steht bei den meisten Vergiftungen eine pathologische Steigerung der Eigenreﬂexe. Schon Kulkow (42) fallen bei mehreren Patienten mit Encephalopathia merc. mäßige bis starke Reﬂexsteigerungen, insbesondere der Achillessehnen- und Patellarreﬂexe, auf. Auch in neuerer Literatur werden genügend Beispiele für eine Hyperreﬂexie genannt. So können in drei von Okinaka et al. beschriebenen Fällen einer Hg-Vergiftung (Methyl-Hg-thioacetamid), in einem Fall sehr starke, in zwei Fällen leichtere Steigerungen der Sehnenreﬂexe beobachtet werden (63). Kurland et al. (44) beschreiben bei 24 an der Minamatakrankheit leidenden Patienten in 33% gesteigerte Muskeldehnungsreﬂexe. Dieses stimmt in etwa mit den von Tokuomi et al. (83) angestellten Beobachtungen an weiteren Minamataerkrankungen überein (ca. 38%). Vergleiche auch Bildtafel III.

Dazu gesellen sich in zahlreichen Fällen pathologische Reﬂexe (Babinski). In den schon oben erwähnten Arbeiten von Kurland und Tokuomi werden das Auftreten von pathol. Reﬂexen in 13 bzw. ca. 12% der Erkrankten angegeben. Stutte (79) konnte bei einem fünfjährigen Kind in der Rekonvaleszenzphase einer Hg-Vergiftung eine markante Intensitätszunahme der Sehnenreﬂexe mit Pyramidenzeichen feststellen. Bemerkenswert ist an diesem Fall, daß zunächst polyneuropathische Erscheinungen mit ihren schlaffen Lähmungen im Vordergrund standen und es erst dann zu einer "Entschleierung der myelären Symptomatik" kam. Stutte betont, daß sich toxische Erkrankungen des ZNS nicht an bestimmte anatomische Grenzen halten,

Bildtafel III



FREQUENCY OF SIGNS AND SYMPTOMS IN 24 PATIENTS WITH
MINAMATA DISEASE

<u>Symptom or Sign</u>	<u>Per cent</u>
Pareshesia	100
Constriction of visual fields	95
Hearing loss	83
Speech disorders	83
Psychologic disturbances	75
Excessive salivation	29
Excessive sweating	25
Dysdiadochokinesia	92
Disordered handwriting	92
Unsteady gait	88
Intention tremor	79
Positive Romberg sign	54
Rigidity	17
Chorea	13
Ballismus	13
Athetosis	8
Exaggerated muscle stretch reflexes	33
Reduced muscle stretch reflexes	8
Pathologic reflexes	13

(Kurland et al., World
Neurology 1, 371)

sondern daß sie disseminieren.

Schon frühe Autoren erwähnen manchmal spastische Zeichen bei Hg-Vergiftung. So führt Letulle z.B. einen Fall von Hemiplegie mit motorischen und sensiblen Störungen an. Ferner ist ein Fall von vorübergehender Monoplegie (mit verstärkten Reflexen und segmentären Sensibilitätsstörungen) bekannt (Destay, Letulle). Guillain und Laroche erwähnen ebenfalls einen Fall mit plötzlicher Hemiplegie (zitiert nach Kulkow, 42, S. 779; 79, S. 229ff.). Inwieweit diese Erscheinungen durch Quecksilber bedingt waren, das sei dahin gestellt. Andere Erkrankungen wie z.B. eine Lues, die zu der damaligen Zeit weit verbreitet war, könnten hier ebenso eine bedeutende Rolle spielen.

In Tierversuchen an Hunden (Greco, zitiert nach Pentschev, 65) konnte jedoch nach Gabe organischer Hg-Verbindungen eine spastische Tetraparese erzeugt werden. Auch werden in neueren Arbeiten das Auftreten spastischer Erscheinungen beim Menschen erwähnt. Als Beispiele seien hier zwei Fälle von Okinaka (63) und Mc Alpine (14) angeführt. Im ersten Fall wurde eine spastische Paraplegie an den unteren Extremitäten, im zweiten Spastik an allen vier Extremitäten beobachtet. Bemerkenswert ist noch, daß in allen erwähnten Fällen mit Spastik (auch in vielen Minamataerkrankungen) organische Hg-Verbindungen das toxische Agens waren.

Ferner hat es den Anschein, daß der pyramidalen Symptomatik bei Kindern ein erheblicheres Gewicht zukommt als bei Erwachsenen. So werden von Harada bei 17 Kindern mit angeborener Idiotie, deren Mütter während der Schwangerschaft organischen Hg-Verbindungen ausgesetzt waren, allein bei 12 Fällen Pyramidenbahnsymptome beschrieben.

b) Pathologische Studien und Zusammenhänge

Zahlreiche Ganglienzellen aus vielen Hirnteilen (Area 4, 6 des Gyrus praecentralis; Gyrus postcentralis) geben Neuriten in die Pyramidenbahn ab. Es besteht nun die Möglichkeit, daß bei diffusen Untergängen von Nervenzellen im Gehirn gerade auch solche Areale betroffen werden, von denen Ganglienzellen ihre Neuriten zu pyramidalen Zügen hin aussenden. So werden von Hunter und Russel (27) fokale cerebrale Atrophien bei organischer Hg-Einwirkung beschrieben. Sie geben dabei als Foci unter anderem den Gyrus praecentr. und postcentr. an. Auch bei den Minamata-fällen von Kurland (44) mit pyramidalen Symptomen konnten bei Autopsien Disintegration und Verlust von Nervenzellen von ziemlich schwerer Art im praecentralen, wie auch postcentralen Kortex gefunden werden, wobei diese Erscheinungen am markantesten in den Tiefen der Sulci ausgeprägt waren. Beachte Bildtafel IV.

Demyelinisierung und Myelineinblässung in umgrenzten Arealen der vorderen Pyramidensäule und im Tractus corticospinalis, sowohl im lateralen als auch im vorderen Strang, werden von Hay (21) und Takeuchi (81) angegeben.

Beachte Bildtafel V.

c) Zwei Fälle von Amyotrophischer Lateralsklerose und Bulbärparalyse in Zusammenhang einer Hg-Intoxikation

Die Amyotrophische Lateralsklerose wird gekennzeichnet durch eine Kombination von Symptomen aus dem pyramidalen System, den Vorderhornzellen und dem unteren Hirnstamm. Klinisch sieht man bei diesem Krankheitsbild atrophische und spastische Lähmungen ohne nennenswerte Sensibilitäts- oder Blasenstörungen. Als ätiologische Faktoren werden neben anderen auch toxische Prozesse angegeben. Von Steinmann (76) wird ein Fall einer chronisch gewerb-



1. Bild Postzentraler Cortex des Parietallappen bei einem subchronischen Fall. Die Cytostruktur der cortikalen Schicht ist aufgelöst. Eine beträchtliche Zahl von Nervenzellen ist verschwunden. Anstelle Proliferation hypertrophischer Astrocyten.
2. Bild Cerebellare Atrophie vom Granula-Zell-Typ bei einem Fall eines 7jährigen Jungen, der nach 1467 Kliniktagen starb; intensive Disintegration der Granulaschicht, während die Purkinje- Zellen relativ gut erhalten sind; einige sind jedoch geschrumpft.

(Takeuchi et al., Acta neuropath. 2, 46)

Bildtafel V The localization of pathological changes on the brain of human autopsy cases

Localization		Cerebellum		Cerebral cortex						Diencephalon						Mesencephalon			Medulla oblong.	
Age	Clinical days	Cerebellum		Calcarine region	Precentral cortex	Postcentral cortex	Temporal cortex	Hippocampus	Frontal cortex	Island	Thalamus	Caudate nucleus	Putamen	Globus pallidus	Hypothalamus	Internal capsule	Geniculate body	Substantia nigra	Pyramis	Olive
		Hemisphäre	Vermis																	
29	53	+	#	#	#	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
56	48	+	#	#	#	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4.5	553	+	#	#	#	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
28	1000	+	#	#	#	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
35	19	+	#	#	#	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
58	60	+	#	#	#	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
50	90	+	#	#	#	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	993	+	#	#	#	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
52	100	+	#	#	#	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	1467	+	#	#	#	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
62	70	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
48	45	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
34	96	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
59	90	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
57	480	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2.6	*	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Congenital cerebral palsy. (Takeuchi et al., Acta neuropath. 2, 43)

lichen Hg-Vergiftung mit dem Symptomenbild einer ALS und Bulbärparalyse beschrieben. Es handelte sich bei dem Patienten um einen Fabrikarbeiter, der an seiner Arbeitsstelle regelmäßig mit Knallquecksilber in Berührung kam. Im Vordergrund der Vergiftung stehen Erscheinungen von Seiten des NS: Paresen und deutliche Atrophien vor allem der kleinen Handmuskeln (Thenar, Hypothenar, Interossei) und der Unterschenkelmuskulatur sind die hervorstechendsten Merkmale. Dazu gesellt sich eine ausgesprochene Spastizität besonders an den unteren Extremitäten, ferner auch eine Reflexsteigerung, vor allem der Sehnenreflexe, und das Bestehen eines Patellarklonus. Pathologische Reflexe (Babinski, Oppenheim) sind nur angedeutet und inkonstant. Die Hautreflexe sind erhalten.

Von Steinmann wurde diese Symptomatik als ALS gedeutet. Dafür sprechen das Auftreten von Paresen, Atrophien, Spastik und die Reflexsteigerung. Das Erscheinen von pathologischen Reflexen kann nach Bing bei der ALS sehr häufig fehlen (zitiert nach Steinmann). In der Tat sind bei diesem Fall die pathologischen Reflexe nur angedeutet. Das Erhalten der Hautreflexe ist bei der ALS im Gegensatz zu anderen Pyramidenenerkrankungen die Regel.

Zu diesem Syndrom kamen bei diesem Fall noch Atrophie und Bewegungsarmut der Zunge und der Facialismuskulatur, was zu dysarthritischen Sprachstörungen führte, hinzu. Diese Beeinträchtigung der motorischen Hirnnerven entspricht nach Steinmann dem Bild einer Bulbärparalyse, die nach Bo-dechtel (2) in etwa 20-30% der Fälle bei ALS zusätzlich noch auftrten kann.

In einem zweiten Fall von Brown (4) wird ebenfalls eine im Zusammenhang mit einer chronischen Hg-Vergiftung auftretende ALS berichtet. Es handelte sich hierbei um einen

Farmer, der einem zur Saatbeizung verwendeten Fungizid "Ceresan" über längere Zeit ausgesetzt war. Es entwickelten sich bei ihm eine progressive Schwäche aller Extremitäten, vergesellschaftet mit einer markanten Atrophie von Muskeln der Hände, Arme, Brust, Abdomen und des Beckengürtels. An den oberen Extremitäten konnten ferner ein Fehlen der Reflexe beobachtet werden. Ein positiver Babinski entwickelte sich nur linksseitig. Ferner traten Atemschwierigkeiten, Dysphagie, Dysphonie und starke Salivation im Pharynx auf. Der Patient starb an der klinischen Ausprägung einer progressiven Bulbärparalyse. Die Autopsie enthüllte einen mäßigen Schwund der gesamten Hirnrinde. Schnitte durch verschiedene corticale Gebiete zeigten leichte Myelineinblässungen. Fehlen oder Abnahme an Vorderhornzellen, Vakuolisierung und Demyelinisierung der Pyramidenbahnen waren zu sehen.

Brown nimmt an, daß das organische Quecksilber für das klinische und pathologische Bild der ALS verantwortlich ist; er schließt jedoch auch die Möglichkeit nicht aus, daß der Patient schon an einer ALS erkrankt war und zusätzlich zufälligerweise noch eine Hg-Intoxikation erlitt.

In beiden aufgeführten Fällen sollte das Auftreten einer "genuinen ALS" mit gleichzeitiger Hg-Intoxikation diskutiert werden. Jedoch ist ein kausaler Zusammenhang zwischen Hg-Wirkung und Ausprägung einer ALS nicht ohne weiteres abzulehnen, zumal man ja Pyramidenbahnschädigungen, hervorgerufen durch Hg, in vielen anderen Fällen beobachtet hat.

5.2.1.2.1.2. Das extrapyramidale Syndrom bei Quecksilberintoxikation

Von den extrapyramidalen Störungen im Zusammenhang mit der Quecksilberencephalopathie steht ein Komplex von hyperkinetischen Erscheinungen im Vordergrund.

a) Hyperkinesen

In manchen Erkrankungsfällen einer Hg-Vergiftung werden eigenartige Hyperkinesen berichtet. Vornehmlich in der älteren Literatur werden diese Bewegungen zum Bild des Tremor merc. gerechnet. Wie schon oben ausgeführt, ist der Begriff Tremor, den Kussmaul geprägt hat, sehr weit gefaßt, sodaß oft Bewegungsstörungen, die nicht cerebellaren, sondern eindeutig extrapyramidalen Ursprungs sind, auch als Tremor bezeichnet werden. Kussmaul beschreibt ruckartige schleudern- de Bewegungen, die sich so weit steigern können, daß der ganze Körper hin und her geworfen wird; in manchen Fällen machen es diese Entladungsstürme notwendig, die Kranken mit Gurten ans Bett zu fesseln (Kussmaul, nach Pentschev, 65, S. 2009). Jede einzelne Muskelgruppe und jeder einzelne Muskel scheinen zugleich für sich in einer schrankenlosen Tätigkeit begriffen zu sein. Auch Kulkow berichtet ebenfalls von eigenartigen Zwangsbewegungen bei Kindern, speziell der oberen Extremitäten, die, wie der Autor bemerkt, dem gewöhnlichen Tremor merc. nicht ähnlich sehen. Er charakterisiert sie als gesteigerte automatische Gestikulationen, als unkoordinierte Zuckungen der Gliedmaßen. "Sie tragen häufig den Charakter des Greifens, sind ausladend und ungewandt ... Diese Zwangsbewegungen zeigen keinen Rhythmus ..." (Kulkow, zitiert nach Stutte 79 S.468). Auch Stutte (79) fand bei seiner Patientin unregelmäßige, arrhythmische und unwillkürliche Bewegungsautomatismen. Es handelt sich dabei um gelegentlich auftauchende ticartige choreiforme Zuckungen von Gliedmaßen und Kopf.

Die hyperkinetischen Bewegungsstörungen bei Hg-Vergiftung treten in verschiedenen Erscheinungsformen auf, z.B. als athetotische, choreatische, ballistische. In 15 Fällen von Minamataerkrankungen hat Alpine bei mehreren Patienten choreiforme oder athetotische Bewegungen, in einem Fall Hemiballismus beobachtet. Vergleiche Bildtafel III. Hier sind extrapyramidale Bewegungsformen, Ballismus, Chorea, Athetose in ca. 38% der Erkrankten zu beobachten.

b) Hypo- bzw. Akinesen

Diese äußern sich vor allem in einer Verarmung an mimischen und gestischen Ausdrucksbewegungen (Hypomimie, Amimie). Auch die Artikulation ist monoton, leise, mangelhaft und zunehmend stimmlos. So fällt Neugebauer (57) eine mimische Starre bei Hg-Vergifteten auf, die seiner Meinung nach auf eine Mitbeteiligung des Striatums, evt. auch der Substantia nigra hinweist.

Symptome wie Rigor und Tremor können hinzutreten, sodaß ein Parkinson-artiges Bild entsteht. Schon Charcot war bekannt, daß sich gelegentlich eine Quecksilberencephalopathie unter dem Bild des Parkinsonismus manifestieren kann (65). Vroom et al. (85) führen ein durch Hg bewirktes Parkinsonartiges Syndrom auf eine Störung der Basalganglien und des Cerebellums zurück.

c) Pathologische Befunde

Bei tierexperimentellen Untersuchungen von Franconi zeigen sich ausschließlich auf das Pallidum beschränkte schwere degenerative Nervenzellveränderungen mit Zellausfall und starker Gliazellvermehrung (65). Solche Beobachtungen werden durch neuere experimentelle Studien bestätigt. So gibt Mukai bei mit Alkyl-Hg-Verbindungen vergifteten Mäusen selektive Nekrosen der kleinen Neuronen im Putamen an. Der Autor vertritt die Ansicht, daß

dieser Untergang für den Verlust von inhibitorischen Mechanismen an grobe Bewegungsmuster verantwortlich sein dürfte.

In Autopsiefällen von Minamata beschreibt Kurland (44) Veränderungen an den Basalganglien. Verlust von Nervenzellen und Degeneration mit Tigrolysis und Karyolysis, in äußerst starkem Maße in den Basalganglien, konnten von Okinaka (63) bei einem mit organischem Hg vergifteten Patienten gefunden werden. Dieser Mann hatte während seiner Erkrankung extrapyramidale Störungen, die sich in athetotischen Bewegungen ausdrückten, gezeigt.

Über pathologische Veränderungen der Stammganglien in Autopsiefällen beachte auch Bildtafel V.

5.2.1.2.1.3. Das cerebellare Syndrom bei Quecksilberintoxikation

Kulkow bezeichnet die Quecksilbererkrankung des Gehirns als eine "diffuse toxische Cerebropathie mit ausgesprochener Neigung zur Affektion des Cerebellums und seiner Verbindungen" (42, S. 785). In der Tat stehen cerebellare Symptome im Vordergrund.

a) Störung der Gleichgewichtsregulation und Bewegungskoordination

In vielen Fällen einer Hg-Vergiftung werden typische cerebellare Störungen der Gleichgewichtsregulation und Bewegungskoordination beschrieben. Vor allem bei mit organischen Hg-Verbindungen kontaminierten Patienten (Minamata) steht die cerebellare "Unordnung" (Ataxie) mit ihrer typischen Ausprägung von verschiedenartigen Symptomen im Vordergrund.

Die cerebellare Gangstörung wird schon von frühen Autoren (Guillain und Laroche) beschrieben (5). Dieser Gang äußert sich in einer breitbeinigen Schrittführung, Taumeln oder/und Abweichung zur Seite (Gangataxie) Takumi (63)

gibt sogar Schwierigkeiten beim Sitzen oder Stehen bei sehr schwer vergifteten Patienten an (Rumpf-, Stand-ataxie). Störungen der Gleichgewichtsregulation treten bei der Hg-Vergiftung nach Kurland im 88% seiner Patienten (Minamatafälle) auf (44).

Neben Störungen der Gleichgewichtsregulation sind in nicht seltenen Fällen mangelhafte Bewegungskoordinationen anzutreffen. Überschießende Bewegungen (Hypermetrie), fehlender Rebound und Erschwerung der Feinbeweglichkeit (Dysdiadochokinese; bei 92% der Kurland-Patienten) sind zu beobachten (44). Einfache Tätigkeiten, wie zuknöpfen, aus einer Tasse trinken, können nur unter Schwierigkeiten durchgeführt werden (83).

b) Tremor

Das wichtigste Symptom einer cerebellaren Störung durch Quecksilber ist der Tremor, der anfangs mit dem Fingerzittern des Neurasthenikers oder des Basedowkranken eine große Ähnlichkeit zeigt. Es handelt sich um ein feinschlägig-rasches, bei Intentionsbewegungen sich verstärkendes Zittern, das sich unter Umständen bis zum Intentionswackeln steigern kann. Zu Beginn einer Bewegung verstärkt sich das Zittern, begonnene Bewegungen werden aber relativ gut durchgeführt. Über die Frequenz des Tremors gehen in der Literatur die Meinungen auseinander. Taylor gibt eine hauptsächliche Frequenz von etwa 8 Hertz an (nach Wood, 89), andere Untersuchungen (Kazantzis, 34) kommen zu einer Basisfrequenz von 5 Hertz.

Bei psychischen Verstimmungen kann sich der Tremor verstärken. Typisch z.B. ist die Zunahme des Tremors, wenn die Aufmerksamkeit darauf gelenkt wird oder wenn der Patient sich beobachtet fühlt; am minimalsten dagegen, wenn der Patient ruhig ist oder schläft.

Dieses veranlaßte Charcot, einen rein psychogenen Ursprung



22jähriger Bergar-
beiter nach akuter Hg-
Dampfintoxikation. Die
charakteristische, bereits
von Kulkow hervorgehobene
Amimie

(Kirchhoff et al.,
Der Nervenarzt 34, 127)

Handwritten signature in a highly shaky, cursive script.

Handwritten signature in a highly shaky, cursive script, identical to the one above.

Zitterschrift eines Quecksilberkranken; darunter nach
achtwöchiger Behandlung

(Baader, Berufskrankheiten, 79)

des mercuriellen Tremors anzunehmen und ihn als Äußerung einer latenten Hysterie hinzustellen (nach Kulkow, 42). Mindestens seit Kulkow jedoch ist die organische cerebellare Pathogenese des Tremors nicht zu leugnen. Parallel können sich psychische Symptome entwickeln, die den Tremor unter Umständen zu verstärken vermögen.

In seiner Häufigkeit wird der Tremor von Tokuomi mit ca. 75% der von ihm untersuchten Minamata-Patienten angegeben. Siehe Bildtafel III.

Am besten ist der Tremor in Schriftproben zu erkennen, die auch am eindrucklichsten eine eventuelle Besserung oder Verschlechterung veranschaulichen.

c) Pathologische Befunde

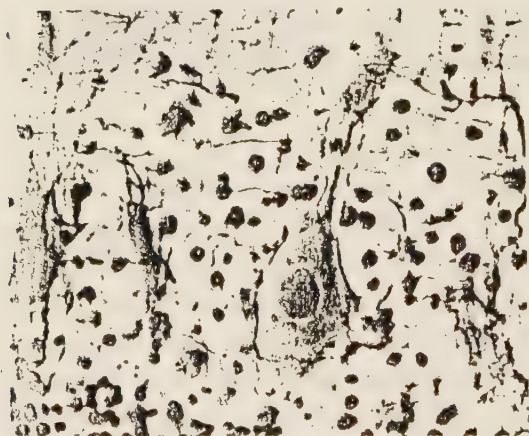
Hunter und Russel konnten als erste eindeutig einen Zusammenhang zwischen anatomisch-pathologischem Befund einer Hg-Vergiftung und der dabei auftretenden Kleinhirnsymptomatik herstellen (27). Es handelte sich bei ihrem Fall um eine organische Hg-Vergiftung mit typischen Kleinhirnzeichen. Bei der Autopsie fanden sich deutliche Veränderungen im Cerebellum. Untersuchungen von Chang und Takeuchi an anderem Autopsiematerial unterstützen diese Befunde (10;81)

Makroskopisch findet sich in allen beschriebenen Fällen eine allgemeine Atrophie des Cerebellums; vor allem die Folia der Hemisphären sind bis in die Tiefen der Sulci beschädigt. Nach Takeuchi (81) ist die Atrophie der Hemisphären in beiden occipitalen Lappen am markantesten ausgeprägt. Nach Hunter et al. ist auch die Vermis, vor allem das Declive mit dem angrenzenden Culmen, betroffen.

Mikroskopisch ist ein starker Verlust an Zellen in der Granula-Zellschicht kennzeichnend, während die Purkinje-Zellen weitgehend verschont sind. In der Purkinje-Zellschicht wird häufig eine Proliferation der Bergman'schen Gliazellen, die mit einer Gliose der verschmälert er-

scheinenden Molekularschicht vergesellschaftet ist, angetroffen. Die Purkinje-Zellen besitzen zum Teil keine Körbe, ihre Zellkörper liegen abnorm hoch in der Molekularschicht, wobei die Hauptdentriten schief oder horizontal gestellt sind. Beachte Bildtafel IV.

Die Dentriten sind stellenweise buschig oder weisen zahlreiche Stachelkugeln (stellate bodies) auf (65, S. 2015).



Degeneration einer
Purkinje-Zelle mit
leeren "Körben"

(nach Hay et al.
21, S. 201)

Nach Hunter et al. besteht eine Korrelation zwischen den entwickelten Kleinhirnzeichen und den ausgedehnten Veränderungen im cerebellaren Cortex. Da vermutlich die koordinierten Bewegungen der Glieder in der ipsilateralen Hemisphäre repräsentiert sind, ergäben sich aus dem pathologischen Substrat Störungen der Bewegungskoordination, wie Ataxie, Dysdiadochokinese usw.. Eine Schädigung der Nuclei dentati könnte mit dem Tremor in Zusammenhang stehen (Fulton, nach Hunter, 27).

d) Ein Fall mit akuter Myoklonie

Myoklonien sind kurze, blitzartige Zuckungen, die Teile von Muskeln, ganze Muskeln, Gruppen von Muskeln oder den ganzen Körper betreffen können. Sie können mit oder ohne Bewegungseffekt vorkommen (67).

Kirchhof et al. berichten von einem Bergarbeiter, der durch einen Unfall sich eine akute Hg-Vergiftung zuzog. Unmittelbar nach der massiven Inhalation verdampften Hg's zeigten sich eine Hypotonie der Muskulatur und heftige Hyperkinesen. Bei den letzteren handelte es sich um abrupte, gewaltsame agonistische Zuckungen von der durchschnittlichen Dauer einer halben Sekunde, die sich an einen losen Rhythmus von 0,7 Hz hielten. Durch diese Zuckungen wurden nur die proximalen Muskelgruppen betroffen, während die distalen Gliedmaßenabschnitte nur passiv mitgerissen wurden und keine eigenständigen Unruhephänomene zeigten. Die Autoren betrachten die Muskelhypotonie und die hyperkinetischen Erscheinungen als cerebellar bedingt (35). Sie vermuten, daß die "Ticzuckungen" die Folge einer Gefäßstörung oder eines Ödems im Bereich des Rubro-Dentatumsystems und dessen Verbindungen zu den unteren Oliven sei, welche durch die Hg-Intoxikation induziert wurde.

5.2.1.2.2. Schädigung des sensorischen Anteils

Neben den Störungen der Motorik treten bei der Hg-Ver- giftung auch sensorische Beeinträchtigungen auf.

a) Visuelle Störungen

Zu den Klinischen Hauptsymptomen der Minamatakrankheit gehört eine Einengung des Gesichtsfeldes, die unter Um- ständen bis zur Erblindung führen kann. Von Kurland et al. werden in 95% (!) der Minamatapatienten Gesichtsfelddefekte berichtet (44). Von Schmidt et al. (71) werden ebenfalls bei einem Chemiarbeiter, der mit organischen Saatbeizmitteln in

dauerndem Kontakt war, Einschränkungen des Gesichtsfeldes gefunden. Nach der Erstexposition trat eine immer weiter fortschreitende Verschlechterung des Sehvermögens beider Augen auf; ferner wurde eine konzentrische Gesichtsfeldeinengung für Rot und Blau bei rechtsseitiger homonymer Erweiterung für Weiß festgestellt.

Der Rindenanteil, der für das Sehen verantwortlich ist, (Area striata) ist in der Gegend des Sulcus calcarinus, im angrenzenden Teil des Cuneus und des Gyrus occipitotemporalis medialis lokalisiert. Durch eine Hg-Intoxikation werden diese Bezirke geschädigt, sodaß es unter Umständen zu einer Rindenblindheit kommen kann. Bei der Sektion des Falles von Schmidt et al. war die Sehrinde beider Hemisphären nahezu spiegelbildlich in ein gleichmäßig verschmälertes Rindenband verwandelt.



Symetrische
Atrophie der Sehrinde beiderseits
(Pfeile)

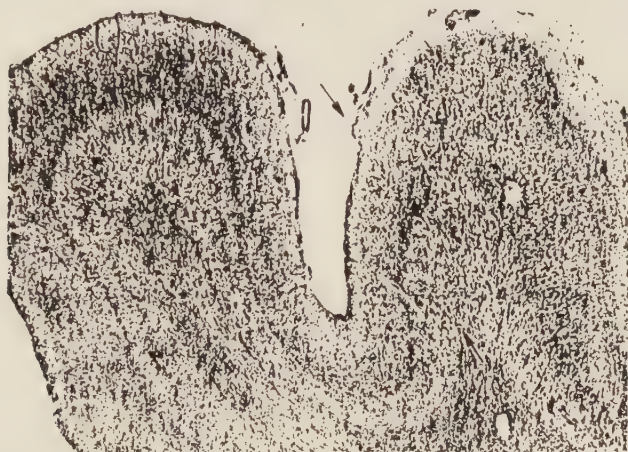
Schmidt et al.,
71, S.73

Die mikroskopische Prüfung zeigt Neuronenverluste, wobei ein Vergleich zwischen dem vorderen und hinteren Teil der Area striata eine Abnahme in Strenge der Atrophie und Destruktion der Neuronen mit Aussparung der occipitalen Pole zeigt (71).

Allgemein läßt sich sagen, daß besonders die Schichten 2 und 3 mit dem Ausfall von Ganglienzellen betroffen

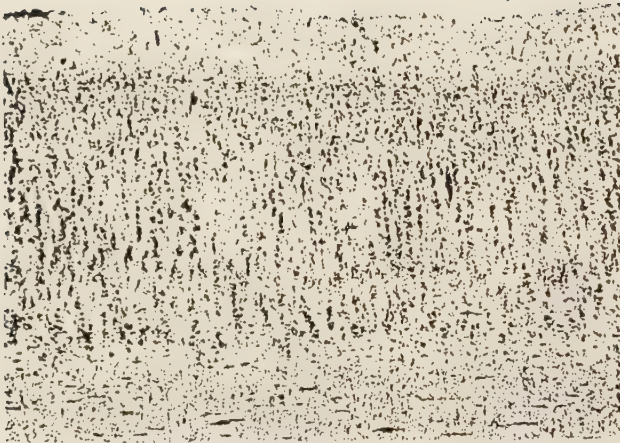
sind (71;63). Die Nervenzellen werden schmaler im Aussehen und pyknotisch. In schweren Fällen ist auch eine Proliferation von Astrocyten mit leichter Aktivierung von Mikrogliazellen zu beobachten.

Die Bevorzugung bestimmter Schichten des Sehcortex (2 und 3) könnte mit einer stärkeren Vaskularisierung dieser Lagen erklärt werden.

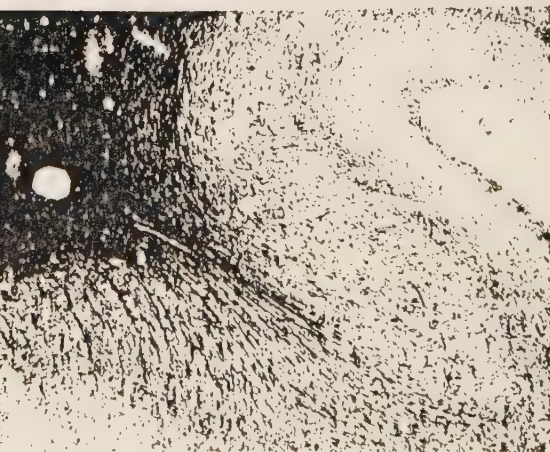


Übersichtsaufnahme von der Sehrinde mit elektiver Beschränkung der Nervenzellausfälle auf die atrophische Sehrinde (in der linken Bildhälfte), Grenze zur intakten benachbarten Rinde durch Pfeile markiert.

(Schmidt et al., 71 S. 76)



Hochgradiger Nervenzellausfall vor allem in der 2. und 3. Sehrindenschicht (oben), der Sehrinde benachbarter Rindenabschnitt mit erhaltenen Nervenzellen zum Vergleich (unten).



Weitgehender Verlust der Markfaserung innerhalb der Sehrinde (linke Bildhälfte).

(Schmidt et al., 71
S.76)

b) Hörstörungen

Hörverluste vom zentralen Typ treten nach Kurland in 83% der Patienten auf (44). In manchen Fällen besteht das Problem jedoch mehr in der Unfähigkeit, rasch gesprochene Sätze zu erfassen, als in der Unfähigkeit, überhaupt ein Geräusch zu hören (13). Das primäre Hörzentrum liegt in der Heschl'schen Querwindung; die Klangerinnerungsbilder sind im angrenzenden Teil des Gyrus temporalis superior, im sekundären Hörzentrum verankert. In diesen Regionen konnte Okinaka (63) markante Läsionen bei einer Hg-vergifteten Person feststellen.

Unter Umständen, besonders bei sehr schweren Vergiftungsfällen, sind Beeinträchtigung der Haltung und Astereognose (= Unfähigkeit, die Gestalt von Objekten durch Tasten zu unterscheiden) möglich.

5.2.1.2.3. Störungen der vegetativen Sphäre

Das klinische Gesamtbild einer Hg-Intoxikation wird stets begleitet von diffusen vegetativen Störungen. Es handelt sich dabei um eine vegetative Labilität, die sich hauptsächlich in einer erhöhten Sympathicotonie manifestiert.

Schon ältere Autoren (Laignal - Lavastine) gaben Veränderungen seitens des vegetativen NS Veranlassung, von einer Störung des sympathischen Gleichgewichts (*des-equilibre vago-sympathique*) zu sprechen; plötzliches Erröten, erhöhte Schweißabsonderung, Beängstigungen, Labilität des Pulses waren die beobachteten Erscheinungen (nach Kulkow, 42, S.783). Kulkow sah ebenfalls in einer Reihe von Fällen vegetative Störungen, wie: Talgabsonderung der Gesichtshaut, Hitzegefühl, starker Speichelfluß.

Im Vordergrund des vegetativen Symptomatik stehen starke Schweißsekretion und Salivation, welche unter Umständen noch längere Zeit, auch nach Absetzen des Toxins fortbestehen können. Baader jedoch gibt auch bei Hg-erkrankten Haarhutarbeitern mehrfach eine auffallende "Trockenheit" der Mundhöhle an (1b, S.76). In einer Reihe von Fällen treten anhaltende Temperaturerhöhungen auf, welche wahrscheinlich ebenfalls zentralen Ursprungs sind(51). Erhebliche Bedeutung haben auch Störungen seitens des Herz-Kreislauf-Systems. Herabgesetzter Blutdruck hat Michalova statistisch signifikant festgestellt (51). Doch werden auch Fälle mit arteriellem Hochdruck beschrieben. Die Möglichkeit, daß Hg als Thiolgift die Gefäßwände direkt schädigt und es so zu Druckänderungen kommen kann, sollte ebenfalls diskutiert werden. Ferner kommen vielfach sexuelle Dysfunktionen vor (in 60% der Patienten, Lorinska und Schuhmann, nach 51). Pathogenetisch ist es wahrscheinlich, daß die thalamische und hypothalamische Region die primären Zentren der Störungen darstellen. In der Tat konnte Kurland in mehreren Minamatafällen pathologische Veränderungen im Hypothalamus und Mittelhirn feststellen (44). Dieselben Befunde werden von Mc Alpine bestätigt (14).

5.2.2. Neuropsychiatrische Aspekte der Hg-Vergiftung

Zu dem Bild der Hg-Intoxikation gehören so gut wie immer psychische Auffälligkeiten, die nach Stutte unter dem Begriff eines "unspezifischen Psychosyndroms" zusammengefaßt werden können (79). In 75% der Minamatapatienten werden von Kurland psychische Veränderungen angegeben.

5.2.2.1. Subjektive Beschwerden

Die subjektiven Beschwerden, die von Hg-vergifteten Patienten angegeben werden, zeigen eine gewisse Stereotypie. Die Unterschiede betreffen eher die Intensität der Beschwerden oder das Überwiegen der einen über die anderen als deren Qualität.

Von den subjektiven nervösen Erscheinungen sind vor allem zu nennen: ein beträchtliches Unwohlsein mit starker emotioneller Besetzung, Neigung zum Weinen, Unruhe, oft mit mißmutigem Lebensgefühl oder mit Apathiezuständen abwechselnd. In der älteren Literatur wird die Gesamtheit dieser "nervösen Symptome" als "Erethismus merc." bezeichnet. Siehe auch Kapitel 5.1..

Nach Gracianskaja sind die subjektiven nervösen Beschwerden Ausdruck eines ersten funktionellen Stadiums der Intoxikation (sogenannter Mikromerkurialismus), in das alle psychoneurotischen Symptome einschließlich emotioneller Labilität und außerdem alle vegetativen Störungen zu rechnen sind (Gracianskaja, nach 51).

5.2.2.2. Störungen im Bereich der höheren Nerventätigkeit (HNT)

5.2.2.2.1. Denkstörungen

Intelligenzdefekte treten bei der Quecksilberencephalopathie nur ausnahmsweise und bei sehr schweren Vergiftungen auf. In einigen der Kussmaul'schen Fälle werden Bilder

beschrieben, die als Demenz, dem schwersten Grad einer Denkstörung, aufgefaßt werden dürften (65). Bei allen Patienten handelte es sich jedoch um terminale Zustände.

Im Gegensatz zu den Erwachsenen scheinen Kinder schwerer betroffen zu werden. So wird bei der Vergiftungskatastrophe in Minamata von zahlreichen Fällen angeborener Idiotie berichtet. Epidemiologisch ist die Krankheitsrate mit 6,9% sehr hoch, während die Rate normaler Idiotie in dem gleichen Bezirk zu verschiedenen Zeiten um 0,8% schwankte (50).

5.2.2.2.2. Aufmerksamkeits- und Gedächtnisschwäche

Qualitative Indikatoren, wie Stereotypie und Armut der Antworten bei Assoziationen, schlechte Reproduktionsfähigkeit und schnelle Ermüdung sind bei der Hg-Encephalopathie immer wieder zu beobachten. Als Beispiel seien hier Fälle von Vroom et al. angeführt, bei denen sich bei 6 von 9 Patienten abnorme Ergebnisse im Wechsler-Memory-Test zeigten. Die Autoren führen diese Störungen auf Defekte der Temporallappen zurück. In der Tat waren bei den obigen Patienten die größten abnormen Veränderungen der EEG's über den Temporallappen lokalisiert (85).

5.2.2.2.3. Affektstörungen

Die Stimmungslage ist vorwiegend gesenkt und erhält durch die mürrisch-mißmutig-gereizte Art eine charakteristische dysphorische Note. Ein wichtiges Symptom ist ferner eine auffällige Labilität in der Äußerung der Gefühle. So kann immer wieder bei Hg-Vergifteten eine affektive Inkontinenz mit Zwangsweinen und Zwangslachen beobachtet werden (65).

5.2.2.2.4. Antriebsstörungen

Klinisch sind die Symptome durchwegs von einem leichten bis mäßigen Grad. Charakteristisch sind Initiativarmut, Neigung zum Haften, übermäßige, krankhafte Ordnungsliebe, erschwerte Ablenkbarkeit der Intention, erschwerter mitmenschlicher Kontakt, Ungeselligkeit und Verslossenheit (30).

5.2.2.2.5. Persönlichkeitsänderungen

Bei den Persönlichkeitsänderungen stehen die depressiven im Vordergrund. So konnten von Maghazaji in 74% von Patienten einer Methyl-Hg-Vergiftung konstante depressive Verstimmungen nachgewiesen werden (48).

Perceptive Abnormalitäten, wie auditive und visuelle Halluzinationen im wahnhaften Zusammenhang scheinen nahezu nicht vorzukommen.

Nach Rawkin soll das Quecksilber, wenn es in kleinen Dosen über längere Zeit aufgenommen wird, bei entsprechender Erbanlage imstande sein, einen schizophrenen Prozeß in Gang zu bringen (nach Pentschev, 65).

5.2.2.3. EEG-Veränderungen

Unter der Einwirkung von Quecksilber kommt es fast regelmäßig zu Veränderungen im Hirnstrombild. Schirakawa et al. kamen bei der Durchsicht der Encephalogramme von Minamata-Patienten in rund 82% zu verschiedenartigen Veränderungen (nach Kojima, 38). Zu nennen sind monorhythmische frontale Theta-Veränderungen, irreguläre langsame Wellen, Niederspannungs-EEG's mit langsamen, schnellen oder α -Wellen und diffusen α -Veränderungen. Diese Ergebnisse lassensich durch andere elektroencephalographische Untersuchungen bestätigen. So fanden Herbst et al. bei Hg-Dampf ausgesetzten Patienten in erster Linie eine Tendenz zur Verlangsamung des Grundrhythmus

mit gehäuft auftretenden Zwischenwellen (Theta-Wellen) bei auffallender Frequenzlabilität (22; 23). Bei einer Studie von Minamata-Patienten waren diese Veränderungen in etwa 56% der Fälle aufgetreten. Ferner werden teilweise auch Frequenzbeschleunigungen im Beta-Bereich mit spannungshöheren 15-20/sec. Wellen berichtet, die eine besonders starke frontale Betonung zeigen. Gelegentliche paroxysmale Dysrhythmien können auftreten (22). Spezifische Veränderungen, wie fokale Abnormalitäten und Krampfpotentiale werden nur in seltenen Fällen angegeben. Bei sehr stark vergifteten Kindern in Minamata konnten in ca. 18 % epileptische Befunde erhoben werden, was auf eine erheblich schwerere Wirkung des Hg im Kindesalter hinweisen dürfte.

Das Auftreten von Niederspannungs-EEG-Veränderungen und diffusen -Veränderungen ist häufig mit der Manifestation von Symptomen korreliert. Jedoch ist eine positive Korrelation zwischen neurologischen Symptomen und EEG-Veränderungen nicht schlagend, mit Ausnahme, daß monorhythmische Theta-Veränderungen in sehr schweren Fällen auftreten (38).

Die beschriebenen Veränderungen des EEG's bei Hg-Intoxikation sind an sich mehr oder weniger unspezifischer Art. Trotzdem gewinnt meiner Meinung nach das EEG-Bild eine differentialdiagnostische Bedeutung, wenn der begründete Verdacht auf eine mögliche Quecksilberintoxikation besteht, die klinischen Zeichen aber zu einer sicheren Diagnose nicht ausreichen.

5.2.2.4. Pathologische Befunde

Hinsichtlich der pathologischen Erscheinungen handelt es sich um diffuse encephalopathische Läsionen, die den gesamten Cortex betreffen. Die markantesten Veränderungen befinden sich nach Takeuchi in der weißen Masse des Hirns (81).

Die subcorticale weiße Schicht ist oft hochgradig reduziert (27). Teilweise sind im Mikroskop eine zahlenmäßige Reduktion wie auch pathologische Veränderungen der Nervenzellen (aufgedunsen, verdickt, ---Zwiebelschalenschwellungen) zu sehen (21). In chronischen Fällen kommt es gelegentlich zu nekrotischen Stellen und perivaskulären Degenerationen.

Eine Reduktion des Hirngewichts (Atrophie) wird im allgemeinen regelmäßig gefunden, jedoch gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen akuter, subakuter und chronischer Intoxikation (Takeuchi, nach Kojima, 38).

Die hauptsächlichen Veränderungen liegen in den meisten Fällen in den Occipital- und Temporallappen. Von Hay et al. werden auch beträchtliche Affektionen des Corpus callosum, eine der wichtigsten Kommissurenfaserzüge, beschrieben (21).

Inwieweit die Neuropsychie durch solche pathologischen Veränderungen beeinflusst wird, das kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. Die neuropsychischen Abweichungen können nur empirisch mit Läsionen in umschriebenen Hirnregionen in Beziehung gesetzt werden, ihre Struktur und Pathogenese jedoch ist noch nicht befriedigend aufgeklärt. Nach Michalova kommt dem Thalamus eine primäre Stellung bei den durch Quecksilber induzierten neuropsychischen Störungen zu (51). Dieser Teil des ZNS, der alle sensorischen und sensitiven Impulse der Außen- und Innenwelt des Organismus empfängt, steht zweifelsohne in unmittelbarer Beziehung zum affektiven Geschehen. Der Thalamus besitzt auch reiche Verbindungen zum vorderen Cortex und zu den vegetativen Zentren im Hypothalamus und in der Formatio reticularis. Störungen dieser Hauptschaltstelle könnten ohne weiteres für die bei Hg-Vergiftung

auf tretenden neuropsychischen Veränderungen verantwortlich sein. So zu nennen sind die affektiv-emotionellen Störungen und die Abweichungen in der intellektuellen Sphäre, einschließlich der Gedächtnisstörung. Inwieweit diese pathogenetischen Betrachtungen Michalovas zutreffen, das bleibt noch der Spekulation überlassen.

6. Diskussion

Die Symptomatologie der Quecksilberintoxikation ist erheblich vielgestaltiger und inkonstanter, als man nach älteren Darstellungen glauben möchte.

Die älteren Autoren haben sich vornehmlich mit den klinisch allgemeinen Erscheinungen des Nervensystems beschäftigt. Kussmaul hat als erster die nervösen Folgen der Quecksilberintoxikation in drei Stadien eingeteilt, dem Erethismus mercurialis, Tremor mercurialis und dem Stadium cachecticum (terminale). Unter diesen Begriffen verbergen sich rein formale Beschreibungen von Symptomen, ohne dabei eine Relation zu einem morphologisch-pathologischen Substrat zu setzen. So z. B. ist der Tremor mercurialis nach Kussmaul äußerst weit zu fassen, da er sowohl einen Komplex von cerebellaren als auch hyperkinetischen Erscheinungen umfaßt, die im ersten Fall mit pathologischen Veränderungen des Cerebellums, im zweiten der Basalganglien korreliert werden können. In ähnlicher Weise verhält es sich mit dem Erethismus mercurialis. Ältere Autoren verstehen darunter eine Reihe von allgemeinen nervösen Erscheinungen ("psychische" Furcht, Reizbarkeit, Befangenheit, Schlaflosigkeit usw.), also unspezifische Veränderungen, wie sie ohne weiteres auch bei anderen Erkrankungen vorkommen.

Die moderne Neurologie befaßt sich weniger mit den allgemeinen klinischen Erscheinungen der Quecksilberintoxikation, als vielmehr mit den speziellen lokalen Veränderungen des peripheren Nervensystems, des zentralen Nervensystems und den speziellen psychischen Besonderheiten.

Störungen des peripheren Nerven sind durch das polyneuropatische Syndrom gekennzeichnet. Die Quecksilberpolyneuropathie zeigt wie eine jede andere periphere Nervenerkrankung

bei der Hg-Polyneuropathie die sensiblen Ausfälle eine bedeutendere Rolle zu spielen scheinen. Schon früh, wenn noch keine objektiven Beweise für ein polyneuropathisches Syndrom bestehen, klagen die Hg-vergifteten Patienten über Parästhesien und zum Teil heftigen Schmerzsensationen, die durch Abschwächung oder Aufhebung von Empfindungsqualitäten ergänzt werden. Die Lokalisation der neuropathischen Erscheinungen ist bei der Hg-Vergiftung in den meisten Fällen symmetrisch-universell - im Gegensatz zur Bleineuropathie, wobei sowohl motorische und sensible Anteile mit stärkster Ausprägung die distalen Körperabschnitte betreffen. Gelegentlich werden aber auch einzelne Extremitätennerven betroffen, wie die von Kulkow und Teleky beobachteten Neuropathien des Nervus ulnaris und radialis zeigen. Es kommt dabei zu der typischen Ausprägung einer Krallenhand bzw. Fallhand mit der Unfähigkeit, den Daumen zu abduzieren. An dieser Stelle sei auch auf die zwar verhältnismäßig seltenen, aber trotzdem nicht zu vernachlässigenden Hirnnervenaffektionen (Nervus facialis, hypoglossus) hingewiesen.

Pathologisch-anatomisch handelt es sich bei der Hg-Polyneuropathie um eine toxisch-metabolische Degeneration der Nervenzelle mit einhergehender Demyelinisierung. Dabei dürfte sich der degenerative Prozeß nicht nur auf die peripheren Fasern beschränken, sondern sozusagen aufsteigen mit Befall der Wurzeln und des Markes, wie Stutte in einem Fall einer kindlichen Polyneuropathie betont.

Neben den Störungen des peripheren Nervensystems kommt es bei der Quecksilbervergiftung regelmäßig auch zu einer Hirnbeteiligung. Sie dokumentiert sich:

1. in den meist initialen allgemeinen Krankheitserscheinungen, insbesondere den vegetativen Störungen mit Schweißneigung, Verstopfung, Instabilität des Pulses und

des Blutdruckes und trophischen Erscheinungen wie Hautschuppung und Haarausfall.

2. in einer Schädigung des motorischen Anteils, wobei pyramidale, extrapyramidale und cerebellare Strukturen beeinträchtigt sein können.

Zeichen einer Pyramidenbahnschädigung, wie bis unter Umständen zum Klonus gesteigerte Eigenreflexe, abgeschwächte Fremdreflexe und das Auslösen von pathologischen Reflexen werden öfters bei einer Hg-Intoxikation angegeben. Bei einer zusätzlichen Beteiligung extrapyramidalen Strukturen tritt eine spastische Komponente auf, wie sie vor allem von älteren Autoren beschrieben wird. Inwieweit diese Fälle durch Quecksilber bedingt waren, das sei dahingestellt. Es bleibt fraglich, ob nicht eine mit Hg behandelte Lues die Symptomatik bestimmte. Im Schrifttum findet sich aber eine Reihe zweifelsfreier Fälle von Pyramidenbahnschädigungen mit oder ohne Spastik, wie viele Minamatafälle zeigen. Ferner hat es den Anschein, daß der pyramidalen Symptomatik bei Kindern ein erheblicheres Gewicht zukommt als bei Erwachsenen. Dies ist leicht zu verstehen, wenn man bedenkt, daß die betreffenden Bahnen noch in der Ausbildung begriffen sind. Pathologisch sind demyelinisierte Areale der vorderen Pyramidensäule und des Tractus cortico-spinalis zu beobachten. Wichtiger für die Ausbildung pyramidalen Symptome dürften die Disintegration und der Verlust von Nervenzellen im Gyrus praecentralis sein, der als Ursprungsort für die Zellen gilt, von denen die cortico-spinalen Fasern ausgehen. In zahlreichen Autopsiefällen, vor allem von Minamatafällen, werden die pathologischen Veränderungen bestätigt und können mit Pyramidenbahnsymptomen korreliert werden.

Von den extrapyramidalen Störungen stehen hyperkine-

sie vor allem bei Kindern beobachtete, stellte sie als spezifisch und nicht mit anderen hyperkinetischen Erscheinungen vergleichbar heraus. Er charakterisiert sie als gesteigerte automatische Gestikulationen, als unkoordinierte Zuckungen der Gliedmaßen. Hypo- bzw. Akinesen äußern sich in einer Verarmung an mimischen und gestischen Ausdrucksbewegungen. Charakteristisch für die Hg-Vergifteten ist eine mimische Starre, die nach Neugebauer auf eine Störung des Striatums, evt. auch der Substantia nigra hinweist.

Im Vordergrund der Quecksilbererkrankung des Gehirns steht das cerebellare Syndrom. Schon Kulkow spricht von einer diffusen toxischen Cerebroopathie mit ausgesprochener Neigung zur Affektion des Cerebellums und seiner Verbindungen. Ein wichtiges Symptom der cerebellaren Störung ist ein feinschlägigerascher, bei Intentionsbewegungen sich verstärkender Tremor, der sich bis zum Intentionswackeln steigern kann. Bei psychischen Verstimmungen kann sich der Tremor verstärken, was z.B. Charcot veranlaßte, einen rein psychogenen Ursprung anzunehmen. Mindestens seit Kulkow jedoch ist die organische cerebellare Pathogenese nicht zu leugnen. Im pathologischen Substrat findet man eine allgemeine Atrophie des Cerebellums, die mikroskopisch durch einen starken Verlust an Zellen in der Granula-Zellschicht gekennzeichnet ist. Ferner gehören zur mercuriellen Kleinhirnaffektion nicht selten auch ataktische Symptome, Dysdiadochokinese und Asynergie der Feinmotorik.

3. in einer Schädigung des sensorischen Anteils. Klinische Hauptsymptome sind visuelle Störungen, die sich in einer Einengung des Gesichtsfeldes, unter Umständen bis zur Erblindung, manifestieren. Verantwortlich dafür sind

geschädigte Bezirke in der Sehrinde, wobei besonders die Schichten 2 und 3 mit einem Ausfall von Ganglienzellen betroffen sind. Daß visuelle Störungen bei der Quecksilbervergiftung eine bedeutende Rolle spielen, zeigt die von Kurland et al. ermittelte Zahl von 95,6 an Gesichtsfelddefekten bei Minamatapatienten. Hörstörungen vom zentralen Typ haben eine große Bedeutung, wie Kurland bei 83% seiner Patienten zeigt.

4. in psychischen Auffälligkeiten, wie Aufmerksamkeit- und Gedächtnisschwäche, Affekt-, Antriebs-, Denkstörungen und Persönlichkeitsveränderungen. Diese psychischen Störungen entsprechen im Sinne Bleulers dem Begriff eines organischen Psychosyndroms, bei dem vor allem eine sich fortentwickelnde Gedächtnisschwäche eine hervorstechende Bedeutung hat. In der Tat werden bei Hg-Vergiftungen qualitative Indikatoren, wie Stereotypie, Assoziationsarmut, schlechte Reproduktionsfähigkeit und schnelle Ermüdung beobachtet. Eine wichtige Rolle spielen ferner die Affektstörungen, die sich in vorwiegend gesenkter Stimmungslage und einer auffälligen Labilität in der Äußerung von Gefühlen zeigen. Nimmt man noch die zwar durchwegs von einem leichten bis mäßigen Grad bestehenden Antriebsstörungen hinzu, so läßt das psychische Bild der Hg-Intoxikation an die psychischen Störungen bei Epileptikern erinnern. Die Veränderung des EEG bei der Hg-Vergiftung sind zwar mehr oder weniger unspezifischer Art - abgesehen von in seltenen Fällen von Erwachsenen und bei Kindern etwas häufiger angegebene fokalen Abnormalität und Krampfpotentialen -, trotzdem sollten sie aber eine differentialdiagnostische Bedeutung finden, wenn der begründete Verdacht auf eine mögliche Quecksilberintoxikation besteht, die klinischen Zeichen aber zu einer sicheren

Diagnose nicht ausreichen. Bei Erwachsenen sind von Baader schizophrenieartige Psychosen nach Hg-Vergiftungen beobachtet worden.

Bei der Pathogenese der Hg-Intoxikationserscheinungen handelt es sich wahrscheinlich um Hg-Interaktionen mit verschiedenen biochemischen Substanzen. Das Quecksilber hat bekanntlich eine sehr gute Affinität zu -SH-Gruppen, die im biologischen Milieu weit verbreitet sind. Dabei dürfte die Beeinflussung von Enzymsystemen eine gewaltige Rolle spielen, wie z.B. Störungen im Porphyrinstoffwechsel zeigen. Auch könnte man sich eine Wirkung des Quecksilbers auf die Gefäßwände vorstellen, welche dann den Stoffaustausch zwischen Blut und dem umgebenden Gewebe beeinflussen würde. Die Bindungsgruppen, die vom Hg besetzt werden können, sind jedoch im biologischen Material so weit gestreut, daß es unmöglich ist, ein einziges spezifisches Wirksystem herauszustellen.

Die unmittelbare Wirkung des Quecksilbers ist abhängig von der Applikationsform (organische, anorganische Verbindung oder Metallform) und der Applikationsweise, wie durch den Gastrointestinaltrakt, Respirationstrakt, Haut, um die wichtigsten Aufnahmewege zu nennen. Es bilden sich je nach Aufnahmeform und -weise typische Symptomenkomplexe heraus. So ist die Aufnahme durch den Gastrointestinaltrakt in Form eines löslichen Salzes vorwiegend gekennzeichnet durch Magen-Darm-Störungen, wie Gastroenteritis, Kolitis, zu denen sich noch Kreislaufbeschwerden hinzugesellen. Dagegen ist die Wirkung des Quecksilbers in organischer oder metallischer Dampfform durch den Respirationstrakt aufgenommen hauptsächlich neurologischer Art, wie z.B. der Ausprägung einer Encephalopathie. Eine wichtige Rolle zur Ausbildung bestimmter Symptomenkreise spielt noch die Einwirkungsdauer. So z.B. kann nicht nur

bei organischer Hg-Dampfintoxikation eine Encephalopathie auftreten, sondern auch bei genügend langer Einwirkung bei einer anorganischen Hg-Dampfintoxikation, wenn auch die anorganische Encephalopathie als benigner gilt als die organische. Das bedeutet, daß kein absoluter Unterschied zwischen organischem und anorganischem Vergiftungstyp besteht; eine schwere anorganische Quecksilbervergiftung kann ebensoviele und ähnliche Abnormalitäten hervorbringen, wie sie einer organischen Hg-Intoxikation zu eigen sind. Auch sei darauf hingewiesen, daß unter gleichen Expositionsbedingungen nicht unbedingt pflichtend von Person zu Person der gleiche Symptomenkomplex folgen muß. Drei Gründe lassen sich dafür angeben: 1. Beim Metabolismus des Hg können sich im Körper Wege eröffnen, bei denen das Quecksilber, als Dampf oder anorganische Verbindung aufgenommen, in organische Verbindungen übergeführt werden kann bzw. umgekehrt.

2. Es besteht eine außerordentliche Variabilität der individuellen Empfindlichkeit gegenüber der Exposition. Unter gleichen Bedingungen können bei einigen Personen Encephalopathien auftreten, bei anderen ein gewöhnliches asthenisches Syndrom, oder schließlich werden überhaupt keine pathologischen Abweichungen verzeichnet.

3. Das Nervensystem stellt eine Einheit dar. Anatomische Grenzen, wie peripheres- zentrales Nervensystem gehen fließend ineinander über. So besteht damit die Möglichkeit, daß zum Beispiel die Symptomatik einer Hg-Polyneuropathie durch Störungen, die in höheren Abschnitten des ZNS gelagert sind, überdeckt wird oder mit ihnen vergesellschaftet ist.

Noch vor Jahrzehnten waren gewerbliche Vergiftungen wegen schlechter Arbeitsplatzverhältnisse und mangelnder arbeitsmedizinischer Versorgung keine Seltenheit. Heute sind sie wegen der strengen Hygiene und Kontrolle der Arbeiter relativ selten geworden. Im Gegensatz dazu stellen die weite Verwendung der Hg-Derivate in der Landwirtschaft als Fungizide, Insektizide und Saatbeizmittel, ferner die beträchtlichen Hg-Abfälle aus Industrieabwässern der Papier-, Holz- und Plastikindustrie eine immer größer werdende Gefahr für unsere Umwelt und damit auch für unsere Gesundheit dar. Dieses Problem ist wahrscheinlich noch dringlicher als das DDT-Problem.

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde ein ausführlicher Literaturüberblick über die Quecksilberintoxikation und ihre neurologischen Auswirkungen hinsichtlich des peripheren und zentralen Nervensystems mit Berücksichtigung neuropsychiatrischer Aspekte gegeben.

Zunächst wurde in einer Übersicht das Vorkommen des Quecksilbers in der menschlichen Umwelt, mögliche Aufnahmewege und Wirkungsweise beschrieben.

Im neurologischen Teil wurde auf die klassische Symptomatik der Quecksilbervergiftung, wie sie von älteren Autoren geschildert wird, eingegangen.

Dabei zeigte sich, daß hier allgemeine klinische Erscheinungen beschrieben werden, wie sie auch bei anderen Krankheiten vorkommen können.

Demgegenüber wurden spezielle klinische Äußerungen, bedingt durch eine Quecksilberintoxikation, beschrieben, wobei versucht wurde, eine Relation zu einem morphologisch-pathologischen Substrat zu setzen. Es zeigte sich, daß die klinische Symptomatik einer Hg-Vergiftung Syndromen zugeordnet werden kann. So zu nennen das Polyneuropathie-, das Pyramidenbahn-, das extrapyramidale und das Kleinhirnsyndrom.

8. Literaturverzeichnis

- (1) Baader E. W., a Handbuch der gesamten Arbeitsmed.
Bd. II/1, 162ff. (1961)
b Berufskrankheiten 71ff.
- (2) Bodechtel G., Differentialdiagnose neurol. Krank-
heitsbilder 8ff. (1963)
- (3) Bornmann G. et al., Arch. Toxicol. 26, 203ff. (1970)
- (4) Brown I. A., A.M.A. Archives of Neurology and
Psychiatry Vol 72, 674ff. (1954)
- (5) Bumke O., Handbuch der Neurologie Bd. XIII, 709ff.
(1936)
- (6) von Burg R. et al., Electroencephalography and
clinical Neurophysiology 37, 381ff. (1974)
- (7) Buxton J. T. et al., JAMA Vol 193, 573ff. (1965)
- (8) Chang L. W., Acta neuropath. (Berl) 21, 179ff. (1972)
- (9) Chang L. W. et al., Acta neuropath. (Berl) 23,
77ff. (1973)
- (10) Chang L. W. et al., Acta neuropath. (Berl) 26,
275ff. (1973)
- (11) Chang L. W. et al., Acta neuropath. (Berl) 20,
316ff. (1972)
- (12) Commission of the European Communities
Medical Particulars on Diseases, recorded in the
European Schedule of occupational Diseases, 38ff.
- (13) Dales Loring G., The American J. of Med. Vol 53,
219ff. (1972)
- (14) Douglas Mc Alpine, Lancet Sept., 629ff. (1958)
- (15) Ernst K., Wiechert P. et al., Dtsch Gesundheitsw.
19, 1452ff. (1964)
- (16) Friberg Lars, Acta pharmacol. et toxicol. 12,
411ff. (1956)

- (18) Ganong W., Medizinische Physiologie (1972)
- (19) Gädecke R., Archiv Kinderhk. 174, 107 (1966)
- (20) Gerrads I. et al., Med. Welt 19, 2871ff. (1968)
- (21) Hay W. I. et al., J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.
26, 199ff. (1963)
- (22) Herbst A., Wiechert P. et al., Archiv f. Toxikologie
20, 179ff. (1963)
- (23) Herbst A., Wiechert P. et al., Psychiat. Neurol med.
Psychol. (Lpz) 16, 149ff. (1964)
- (24) Hill D. M., British Medical Journal, Feb. 1967
- (25) Hoffmann H. et al., Int. Archiv f. Gewerkepath. u.
Gewerbehyg. 24, 319ff. (1968)
- (26) Hollemann A. F., Lehrbuch der Anorganischen
Chemie, 752ff. (1971)
- (27) Hunter D. et al., J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.
17, 235ff. (1954)
- (28) Jander G., Blasius E., Lehrbuch der analytischen
und präperativen anorganischen Chemie, 319ff.
(1970)
- (29) Jalili A. et al., Brit. J. Industr. Med. 18, 303ff.
(1961)
- (30) Jnoue Takefumi, Psychiat. Neurol. jap. 65, 1-14
und Abstrich 1-2 (1963)
- (31) Johnson H. R. M. et al., British Medical Journal,
Feb. 1967
- (32) Kasputis D., Arch. Environ Health 24, 378 (1972)
- (33) Katz S. et al., Environmental Research 6, 144ff.
(1963)
- (34) Kazanzis G., Arch. Environ Health 19, 891ff. (1969)
- (35) Kirchhoff Joh. K. I. et al., Der Nervenarzt 34, 126ff.
(1963)
- (36) Koelsch F., Lehrbuch der Arbeitsmed., 404ff. (1963)

- (37) Koelsch F., Archiv f. Gewerbepath. u. Gewerbehyg.
Bd. 8, 113ff.
- (38) Kojima Kohei et al., Toxicology 1, 43ff. (1973)
- (39) Kosmider St., Int. Archiv f. Gewerbepath. u.
Gewerbehyg. 21, 282ff. (1965)
- (40) Kraiss W., Arch. Toxicol. 15, 202ff. (1955)
- (41) Kudsk N. F., Acta pharmacol. et toxicol. 27, 149ff.
(1969)
- (42) Kulkow A. E., Zschr. ges. Neurol. 116, 767ff. (1928)
- (43) Kulkow A. E., Zschr. ges. Neurol. 111, 274ff. (1927)
- (44) Kurland L. T. et al., World Neurology 1, 370ff.
(1960)
- (45) Landner L., Nature Vol 230, 452ff. (1971)
- (46) Landon, Norris et al., Biochem. Biophys. Acta 71.
266ff. (1963)
- (47) Lauwerys R. et al., Arch. Environ Health Vol 27,
65ff. (1973)
- (48) Maghazaji H. J., J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 37,
954ff. (1974)
- (49) Magos L., Environmental Research 1, 323ff. (1967)
- (50) Maszumi Harada, Psychiat. Neurol. Jap. 66,
429ff. und Abstrich 29-30 (1964)
- (51) Michalova C., Int. Archiv f. Gewerbepath. und
Gewerbehyg. 20, 379ff. (1963)
- (52) Miyakawa Taihei, Acta neuropath. (Berl) 15,
45ff. (1970)
- (53) Miyakawa Taihei, Acta neuropath. (Berl) 17,
6ff. (1971)
- (54) Moeschlin S., Klinik und Therapie der Vergiftungen
72ff. (1972)
- (55) Mottet N. K., Arch. Environ Health Vol 29, 18ff.
(1974)
- (56) Neal P.A., J. Amer. med. Ass. 110, 337ff. (1938)
- (57) Neugebauer W., Archiv f. Toxikologie Bd. 17, 263ff.
(1959)

- (58) Niklowitz W. et al., Live sciences Vol 13, 897ff.
(1973)
- (59) Noritsugu Mukai, Acta neuropath. (Berl) 23,
102ff. (1972)
- (60) Norseth Tor, Acta pharmacol. et toxicol. 31, 138ff.
(1972)
- (61) Norseth Tor, Acta pharmacol. et toxicol. 29, 375ff.
(1971)
- (62) Nothdurft W., Zentralblatt f. Arbeitsmed. u.
Arbeitsschutz Bd. 9, 263ff.
- (63) Okinaka Shigeo et al. Neurology 14, 69 (1964)
- (64) Passow H. et al., Pharmacolog. Reviews 13, 185ff.
(1961)
- (65) Pentschev Angel, Handbuch der speziellen patho-
logischen Anatomie und Histologie
Bd. 13, 1916ff. (1958)
- (66) Pilsum van, Tox. appl. Pharmacol. 3, 431ff. (1961)
- (67) Poeck K., Neurologie 2. Auflage (1972)
- (68) Pressner S. et al., Archiv f. Toxikologie 20,
12ff. (1963)
- (69) Roeder, Erkrankungen des Nervensystems
- (70) Scheid W., Lehrbuch der Neurologie, 115ff.
164ff. (1964)
- (71) Schmidt H. et al., Arch. Arbeitsmed. 26, 71ff. (1970)
- (72) Schmidt F. D., Exp. cell Res., Suppl. 5, 33ff.
(1958)
- (73) Siegenthaler W., Klinische Pathophysiologie (1973)
- (74) Steenthof A., Acta pharmacol. et toxicol. 31, 559ff.
(1972)
- (75) Stein P. et al., Arch. Environ Health Vol. 29,
25ff. (1974)
- (76) Steinmann B., Arch. Toxicol. A 905 12, 63ff.
(1942)

- (77) Steinwall O. et al., Acta neurol. Scandinav. 45,
351ff.
- (78) Strupler W., Schweiz med. Wochenschr., 1194 (1942)
- (79) Stutte H., Fortschr. Neurol. Psychiat. 29, 464ff.
(1961)
- (80) Swensson Ake, Acta pharmacol. et toxicol. 26,
273ff. (1968)
- (81) Takeuchi T. et al., Acta neuropath. (Berl) 2, 40ff.
(1962)
- (82) Timm F., Int. Archiv f. Gewerbepath. u. Gewerbehyg.
22, 236ff. (1966)
- (83) Tokuomi Haruhiko et al., World Neurology 2, 536ff.
(1961)
- (84) Ulfvarson Ulf, Int. Archiv f. Gewerbepath. u.
Gewerbehyg. 19, 412ff. (1962)
- (85) Vroom F. Q. et al., Brain 95, 305ff. (1972)
- (86) Waldeyer A., Anatomie des Menschen Bd. II (1973)
- (87) Westermann K. H., Dtsch. Gesundheitsw. 26, 126ff.
(1971)
- (88) Wirth W., Toxikologiefibel, 2. Auflage, 128ff.
- (89) Wood R. et al., Arch. Environ Health Vol 26/may
(1973)
- (90) Wüstner H. et al., Dtsch med. Wschr. 100, 1694ff.
(1975)
- (91) Zentralblatt der Arbeitsmedizin 98ff. (1960)
Arbeitsmed. Institut. Univ. Siena
(Zusammenfassung)
- (92) Zentralblatt der Arbeitsmedizin 170 (1967)
Arbeitsmed. Institut. Univ. Siena
(Zusammenfassung)
- (93) Zentralblatt der Arbeitsmedizin 192 (1970)
Institut. f. Ärztl. Fortbildung, Leningrad
(Zusammenfassung)

Lebenslauf

Am 14.9.1950 wurde ich, Peter Gundlach, als Sohn des Johann Jakob Nikolaus Gundlach und seiner Ehefrau Margarethe, geb. Rau in Weiler bei Bingerbrück/ a. Rhein geboren. Von 1956 bis 1962 besuchte ich die Volksschule an der Eversbuschstraße in München, von 1962 an das humanistische Ludwigs-Gymnasium an der Fürstenriederstraße in München, das ich 1971 mit dem Reifeteugnis verließ.

Im Herbst des gleichen Jahres begann ich ein Chemiestudium an der Technischen Hochschule München, 1972 wechselte ich in das Fach der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München über.

1972 absolvierte ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und 1974 die Ärztliche Vorprüfung. Nach dem Wintersemester 1974/75 unterzog ich mich dem ersten, 1976/77 dem zweiten, 1977/78 dem dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Im Mai 1978 approbierte ich als Arzt. Seit September des gleichen Jahres bin ich als Assistenzarzt am Institut für Pathologie Prof. Dr. med. E. Langer am Krankenhaus München Schwabing tätig.

